OPTISCH AKTIVE α-METHYL-AMINOSÄUREN DURCH ASYMMETRISCHE SYNTHESE

Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät
der Georg-August-Universität zu Göttingen

vorgelegt von
Hans-Heinrich Hausberg
aus Norden

Göttingen 1976

OPTISCH AKTIVE α-METHYL-AMINOSÄUREN DURCH ASYMMETRISCHE SYNTHESE

Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät
der Georg-August-Universität zu Göttingen

vorgelegt von
Hans-Heinrich Hausberg
aus Norden

Göttingen 1976

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

D 7

Referent: Prof. Dr. U. Schöllkopf

Korreferent: Prof. Dr. H. Lackner

Tag der mündlichen Prüfung: 1. Juli 1976

Meinen Eltern und Elke

zum Dank gewidmet

Die vorliegende Arbeit wurde unter Anleitung von Herrn Prof. Dr. U. Schöllkopf im Institut für Organische Chemie der Universität Göttingen durchgeführt.

Für die Themenstellung und entscheidende Hinweise danke ich meinem Lehrer.

Inhaltsverzeichnis

Theoretischer Teil

Einleitung und Problemstellung 1

Teil I Asymmetrische Synthesen von Aminosäuren 4

A. Zum Begriff "Asymmetrische Synthese" 4

B. Nichtkatalytische externe asymmetrische Synthesen 5

1. Alkylierung von α-Isocyanpropionsäure-(-)-menthylester (8) 5

a) Bestimmung der optischen Ausbeute 6

2. Alkylierung von α-Isocyanpropionsäureamiden 16 9

a) Bestimmung der optischen Ausbeute 10

b) Darstellung der α-Isocyanpropionsäureamide 16 15

α) aus den α-Isocyanpropionsäureestern 15

β) aus N-Formyl-D,L-alanin (22) und Amin mit Triphenylphosphin/Tetrachlormethan 15

3. Verseifung des 2-Imidazolin-5-ons 19a zur Aminosäure 23 17

4. Zusammenhänge zwischen der Konfiguration des Hilfschiralitätszentrums und der Konfiguration der gebildeten Verbindungen 19a, 23 und 24 21

5. Abhängigkeit der optischen Ausbeute von der Natur des Metallkations 21

6. Zum Reaktionsmechanismus 22

a) mögliche Mechanismen 22

α) mit Metallierung am Stickstoff 22
β) mit Metallierung am Kohlenstoff 24
b) Zur Unterscheidung der beiden Reaktionswege 26
c) Zum Mechanismus der asymmetrischen Induktion 27
α) Alkylierung auf der Stufe der Lithium-enolate 38 und 38a 27
β) Alkylierung des Lithiumenolats mit fixierter Geometrie infolge Wechselwirkung zwischen Li und N=C 28
γ) Alkylierung auf der Stufe des Oxazols 40 29
δ) Alkylierung auf der Stufe eines Komplexes 38c oder des Enolates 27a mit Wechselwirkung zwischen N und N=C 30
7. Umsetzung von Phenyläthylisocyanid (42) mit Chlorameisensäure-(-)-menthylester 33
a) Bestimmung der optischen Ausbeute 33
C. Katalytisch asymmetrische Synthesen 35
1. Allgemeines 35
2. Asymmetrische Synthesen mit α-Isocyan-propionitril (46) 35
a) Bestimmung der optischen Ausbeute 38
b) Hydrolyse des 4-Methyl-2-oxazolin-4-carbonitrils (49) zum α-Methylserin (50) 40
3. Umsetzungen mit α-Isocyanpropionsäureäthylester (51) 40
a) Bestimmung der optischen Ausbeute 42
4. Diskussion der Ergebnisse 42

D. Zusammenfassung 43
E. Ausblick 44

Teil II. Kinetische Aciditäten 47
1. Allgemeines 47
2. Kinetische Aciditäten von substituierten Essigsäureestern 50
3. Korrelation der kinetischen Aciditäten mit bekannten thermodynamischen 54
4. Diskussion der Ergebnisse 57

Experimenteller Teil

A. Allgemeines 59
B. Ausgangsverbindungen 60
C. Alkylierung von α-Isocyanpropionsäure-(-)-menthylester (8) 60
D. Verseifung von α-Benzyl-α-isocyanpropionsäure--(-)-menthylester (14) zu α-Benzyl-alanin-(-)--menthylester (15) 61
E. Alkylierung der α-Isocyanpropionsäureamide 16 62
F. 4-monosubstituierte 2-Imidazolin-5-one 63
G. α-Isocyanpropionsäureamide 16 65
a) Aus α-Isocyanpropionsäuremethylester (20) 65
b) Aus N-Formyl-D,L-alanin (22) mit Triphenylphosphin / Tetrachlorkohlenstoff 66
H. Hydrolyse von 19a zu α-Methyl-phenylalanin (23) 67
I. α-Methyl-phenylalaninhydrochlorid (24) 68

J. Alkylierung von 16a mit Kalium-tert.-butylat als Base 69

K. Alkylierung von 4-Methyl-2-imidazolin-1-[S-(-)--1-phenyläthyl]-5-on (19b) 70

L. α-Isocyan-α-phenylpropionsäure-(-)-menthylester (44) 70

M. Verseifung von α-Isocyan-α-phenylpropionsäure--(-)-menthylester (44) zu Phenylalanin-(-)-menthylester (45) 71

N. Darstellung von 4-Methyl-2-oxazolin-4-carbonitril (49) 71

O. Hydrolyse des 4-Methyl-2-oxazolin-4-carbonitrils (49) zum α-Methylserin (50) 73

P. Darstellung von 4-Methyl-5-(p-nitrophenyl)-2--oxazolin-4-carbonsäureäthylester (52b) 74

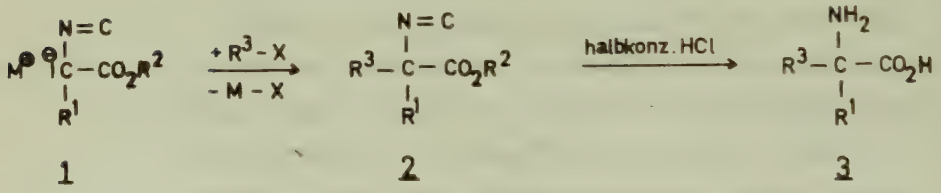
Q. Darstellung von 4-Methyl-2-oxazolin-4-carbonsäureäthylester (52a) 74

R. Kinetische Messungen 76

S. Literaturliste 83

THEORETISCHER TEIL

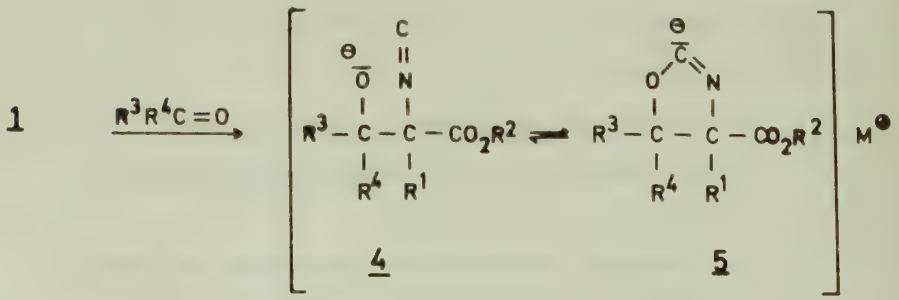
So ist der Aufbau längerkettiger auch α-verzweigter Aminosäuren 3 möglich durch Alkylierung α-metallierter α-Isocyanalkansäureester 1.

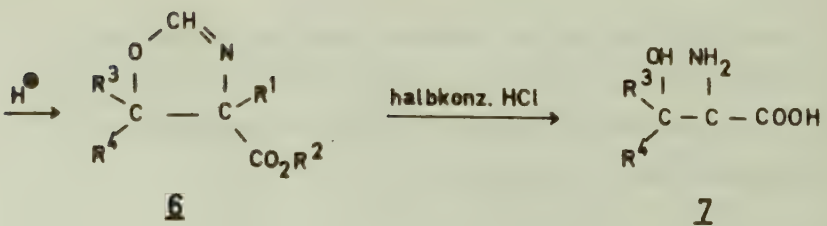


1 2 3

R^1 = H, Alkyl
R^2 = Alkyl

Einen Zugang zu substituierte Serine 7 bietet die Umsetzung von Carbonylverbindungen mit α-metallierten α-Isocyanalkansäureestern 1 [10].





Im ersten Teil dieser Arbeit sollte geprüft werden, ob auf der Grundlage dieser Reaktionen eine asymmetrische Synthese möglich ist, die den oben genannten Kriterien entspricht.

Im zweiten Teil wird die acidifizierende Wirkung der Isocyanidgruppe auf ein α-Wasserstoffatom durch basenkatalysierten H/D-Austausch bestimmt.

Teil I. Asymmetrische Synthesen von Aminosäuren

A. Zum Begriff "Asymmetrische Synthese" [3,4]

Als asymmetrische Synthesen bezeichnet man Prozesse, bei denen aus achiralen Verbindungen unter Benutzung optisch aktiver Stoffe chirale Verbindungen so erzeugt werden, daß die stereoisomeren Produkte in ungleichen Mengen entstehen. Dabei können die stereoisomeren Produkte entweder enantiomer oder diastereomer sein. Das Mengenverhältnis der Isomeren wird meist kinetisch bestimmt, hängt also vom Verhältnis der Bildungsgeschwindigkeit der Zwischen- oder Endprodukte ab und nicht (oder nur selten) von deren thermodynamischer Stabilität.

Nach dem Curtin-Hammet-Prinzip [12] wird das Verhältnis der Geschwindigkeitskonstanten k_R / k_S im allgemeinen nur von der relativen Stabilität der beiden diastereomeren Übergangszustände bestimmt, die im spezifitätsbestimmenden Akt der Bildung der (R)- bzw. (S)-Verbindung vorgelagert sind.

Mit Hilfe der Eyring-Gleichung läßt sich das Verhältnis der Geschwindigkeitskonstanten in folgende Form bringen:

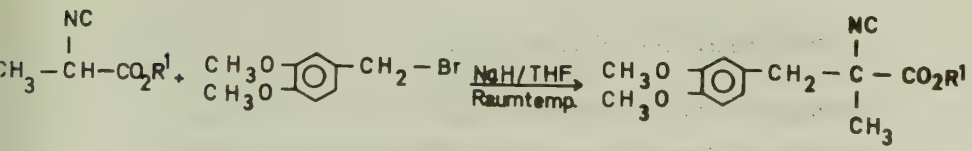
$$\ln \frac{k_R}{k_S} = - \frac{\Delta G_R^{\#} - \Delta G_S^{\#}}{RT}$$

Die darin geforderte Proportionalität zwischen $\ln (k_R / k_S)$ und $1 / T$ konnte bei Untersuchungen über einen relativ großen Temperaturbereich bestätigt werden [13]. Folgt die Reaktion bei tiefen Temperaturen dem gleichen Mechanismus wie bei höheren Temperaturen, so sollte die Spezifität einer asymmetrischen Synthese lediglich von T abhängen.

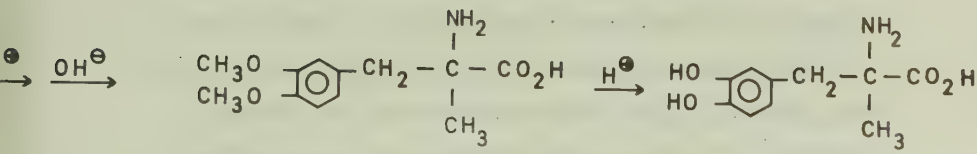
B. Nichtkatalytische externe [18] asymmetrische Synthesen

1. Alkylierung von α-Isocyanpropionsäure-(-)-menthylester (8)

Bei Versuchen zur asymmetrisch induzierten Synthese von S-(-)-α-Methyl-3,4-dihydroxy-phenylalanin (12) (α-Methyldopa) durch Alkylierung von α-Isocyanpropionsäure-(-)-menthylester (8) wurden optische Ausbeuten um 10 % erzielt [14].



8 9 10

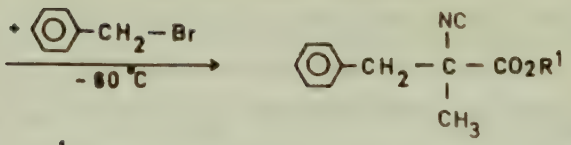


11 12

R^1 = (-)-menthyl

Da die Alkylierung 8 + 9 → 10 bei Raumtemperatur durchgeführt wurde[14], lag es nahe, sie im Hinblick auf eine größere Selektivität bei tieferen Temperaturen zu versuchen. Zu diesem Zweck metallierte man 8 bei - 60 °C mit n-Butyllithium, und alkylierte bei der gleichen Temperatur.

13



14

a) Bestimmung der optischen Ausbeute

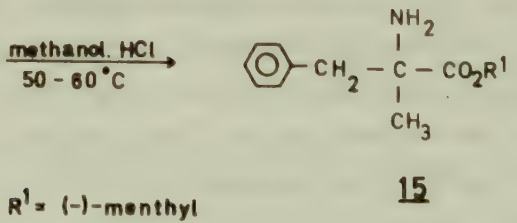
Paramagnetische Lanthaniden-Komplexe sind seit ihrer ersten Anwendung im Jahre 1969 [15] zu einem sicheren Hilfsmittel zur schnellen Ermittlung von Enantiomeren- und Diastereomerenververhältnissen entwickelt worden [16]. Diese als ^{1}H-NMR-Verschiebungsreagenzien (VR) bekannten Metallkomplexe führen durch Wechselwirkung mit dem Substrat (S) zu einer Auffächerung der ^{1}H-NMR--Spektren. Während die Verstärkung des externen Magnetfeldes eines Spektrometers nur eine lineare Spektren-

-Aufspreizung unter der in ppm ausgedrückten relativen chemischen Verschiebungen bewirkt, kann das durch das Verschiebungsreagenz aufgebaute probeninterne Sekundärfeld auch die Signal-Reihenfolge verändern. Der Grund dafür ist die Abnahme der Feldstärke mit wachsender Entfernung vom Ursprung der Magnetfeldlinien. In erster Näherung ist die Größe der Verschiebung $\Delta\delta_i$ für ein Proton H_i umgekehrt proportional r_i^3, wobei r_i den Abstand zwischen H_i und dem Metallatom bedeutet. Das Ausmaß der Verschiebung hängt weiterhin stark von der Bildungskonstanten des Adduktes (S)·(VR) und somit auch von der 'Basizität' des Substrates ab. Das Addukt (S)·(VR) steht im mobilen Gleichgewicht mit den Ausgangsverbindungen (S) und (VR) . Das hat zur Folge, daß das Konzentrationsverhältnis (S) : (VR) nicht notwendig 1 : 1 betragen muß. Wichtig ist nur, daß die mittlere Lebensdauer des Adduktes (S)·(VR) auf der NMR-Zeitskala so klein ist, daß stets nur ein zeitlich gemitteltes Spektrum für (S) und (S)·(VR) auftritt.

Zur Ermittlung von Enantiomeren- und Diastereomerenverhältnissen werden nun chirale Verschiebungsreagenzien mit einem Lanthanoid-Zentralion angewendet. Ihre Wirksamkeit beruht auf der Bildung von diastereomeren Addukten, die unter dem Einfluß des oben erwähnten stärkeren Sekundärfeldes zu einer Trennung der Signale führt. Das zur Zeit gebräuchlichste chirale Verschie-

bungsreagenz ist das Tris-3-(trifluoromethylhydroxymethylen)-d-camphorato-europium (III), im folgenden als $Eu(tfc)_3$ bezeichnet.

Obwohl in der Literatur Lanthaniden-Komplexe mit Isocyaniden beschrieben sind [17], gelang es nicht durch Zugabe von $Eu(tfc)_3$ zu einer Lösung von 14 in $CDCl_3$ das ^{1}H-NMR-Spektrum aufzufächern. Die Bestimmung des Diastereomerenverhältnisses auf der Stufe des Isocyanids war daher nicht möglich. Der Ester 14 wurde deshalb zunächst durch Erwärmen mit methanolischer Salzsäure in den Aminoester 15 überführt, der mit der Aminogruppe ein stark basisches Zentrum besitzt, das eine Komplexierung mit dem Shift-Reagenz ermöglichen sollte.



R^1 = (-)-menthyl

15

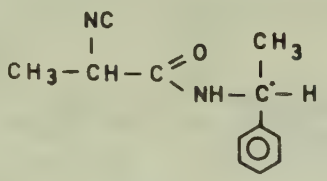
Das ^{1}H-NMR-Spektrum des Diastereomerengemisches zeigte für die Methylgruppe am α-C-Atom ein Singulett bei 8,34 τ, das sich nach Zugabe von wenig $Eu(tfc)_3$ in zwei Signale trennte. Durch Integration konnte ein Isomerenverhältnis von 1 : 1,37 bestimmt werden. Für die optische Ausbeute errechnet sich dann nach [18]

$$\frac{R}{S} = \frac{100 + p}{100 - p}$$

ein Wert von 16 %.

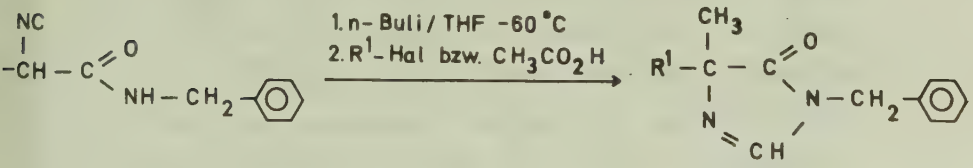
2. Alkylierung von α-Isocyanpropionsäureamiden 16

Die Verwendung von α-Isocyanpropionsäure-(S)-(-)-1--phenyläthylamid (16a)



16a

anstelle des α-Isocyanpropionsäure-(-)-menthylesters 8 ließ nach den Ergebnissen von Prelog et al. [19,20] eher geringere optische Ausbeuten erwarten. Metallierungs- und Alkylierungsversuche mit 16b ergaben jedoch, daß sich hier überraschenderweise Imidazolinone 18 bilden. Offensichtlich spielen hier während oder nach der Alkylierung andere Mechanismen eine Rolle als bei den Estern.



16 b

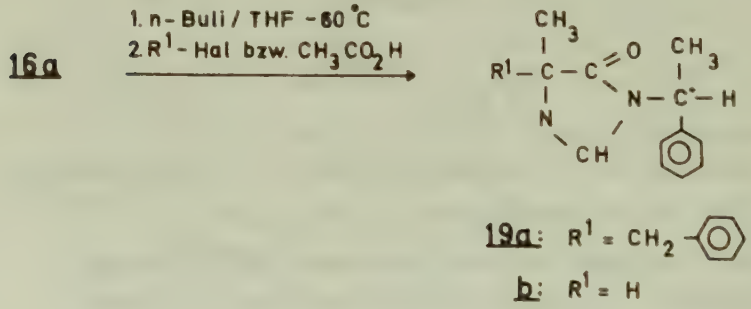
18a: $R^1 = CH_3$

b: $R^1 = CH_2$–C₆H₅

c: $R^1 = H$

Damit konnte man erwarten, daß die bei der Alkylierung von metalliertem 16a auftretende Induktion nicht den Ergebnissen von Prelog et al. bei der Darstellung optisch aktiver Atrolactinsäuren [19,20] entspricht.

Als man 16a mit n-Butyllithium metallierte und mit Benzylbromid alkylierte, erhielt man (nach üblicher Aufarbeitung) 4-Benzyl-4-methyl-1-((S)-(-)-1-phenyl-äthyl)-2-imidazolin-5-on (19a).



19a: $R^1 = CH_2$-C$_6$H$_5$

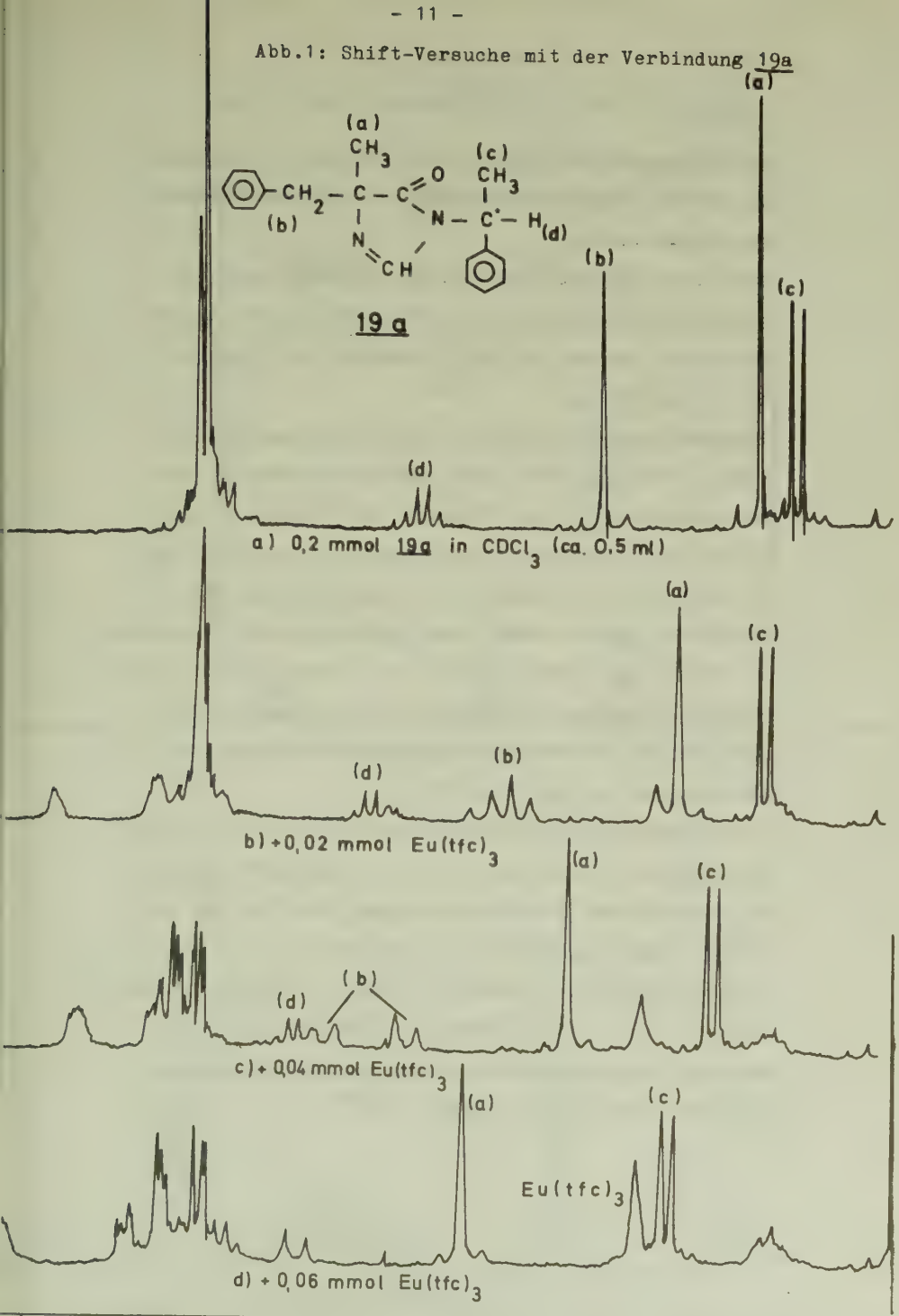
b: $R^1 = H$

a) Bestimmung der optischen Ausbeute

Das ^{1}H-NMR-Spektrum von 19a in $CDCl_3$ zeigte ein Singulett für die Methylgruppe an C-4 bei 8,53 τ. Das Signal wurde nach sukzessiver Zugabe von Eu(tfc)$_3$ zu tieferem Feld verschoben (s. Abb. 1), spaltete jedoch nicht auf. Die stärkere Verschiebung der C-4-Methylgruppe deutet auf eine Komplexbildung des Eu(tfc)$_3$ mit 19a am N-3-Atom hin, da diese dem Stickstoffatom näher steht als die andere Methylgruppe. Wie auf Seite 7

Abb.1: Shift-Versuche mit der Verbindung 19a

19 a



bereits angedeutet, hängt die Größe der Verschiebung vom Abstand der Protonen von der Koordinationsstelle des Europiums ab.

Durch eine analoge Untersuchung am Rohprodukt -mit gleichartigem Ergebnis- wurde die Möglichkeit ausgeschlossen, daß nur ein Diastereomeres von 19a auskristallisiert war.

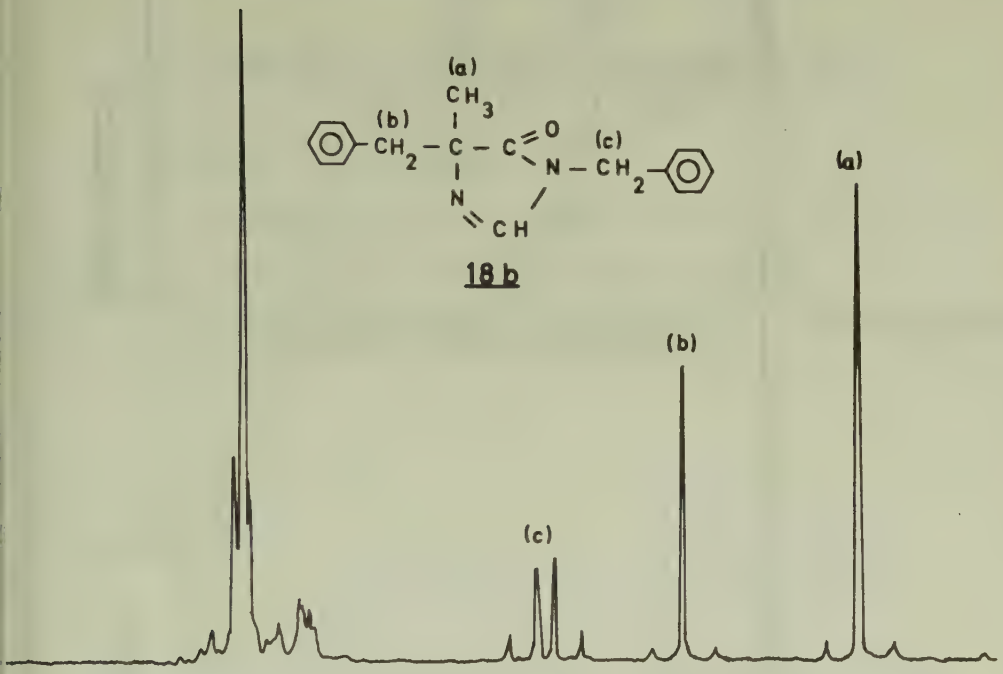
Demgegenüber ergab sich bei Shift-Versuchen mit dem Imidazolinon 18b schon nach geringer Zugabe des Verschiebungsreagenz eine Trennung der Methylsignale, wie es beim Vorliegen eines Racemats zu erwarten ist.

In einem Kontrollversuch wurde darüberhinaus das Isocyanid 16a mit racemischer Aminkomponente dargestellt und daraus 19a synthetisiert. Die anschließenden Shift--Versuche ergaben die erwartete Auftrennung der Signale für die C-4-Methylgruppen der beiden Diastereomerenpaare (s. Abb. 2 und 3).

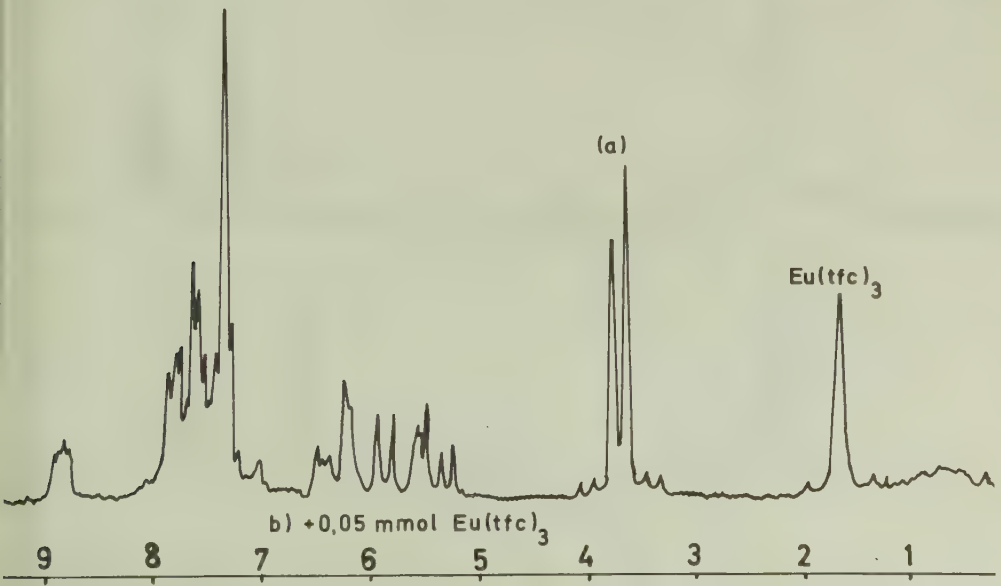
Diese Ergebnisse bestätigten, daß bei der Darstellung von 19a unter Verwendung von (S)-(-)-Phenyläthylamin mit enzymartiger Stereoselektivität wirklich nur ein Diastereomeres gebildet wird. Eine derart hohe Stereoselektivität ist bisher noch nicht erreicht worden. Auch bei den asymmetrischen Hydrierungen mit optisch aktiven Übergangsmetallkomplexen wurden nur optische Ausbeuten von 70-95 % erzielt [3-8,35].

Abb.2: Shift-Versuche mit der Verbindung 18b

18 b



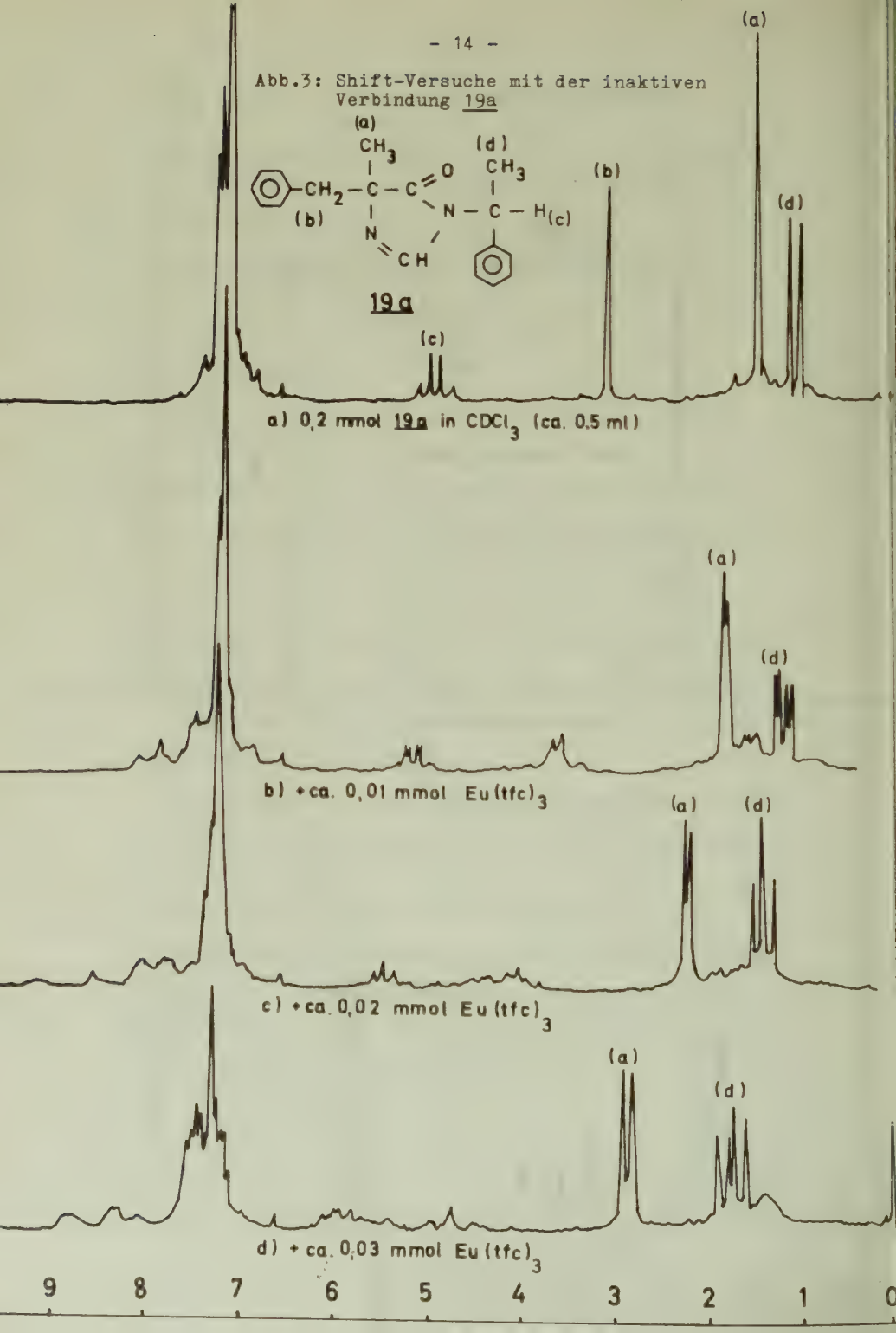
a) 0,25 mmol 18b in $CDCl_3$ (ca. 0,5 ml)



b) +0,05 mmol $Eu(tfc)_3$

Abb.3: Shift-Versuche mit der inaktiven Verbindung 19a

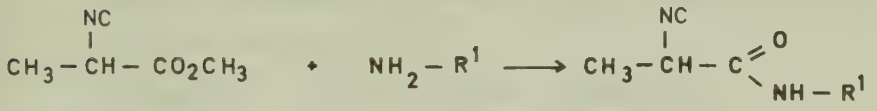
19a



a) Darstellung der α-Isocyanpropionsäureamide 16

α) aus den α-Isocyanpropionsäureestern

Die Carbonsäureamide 16a und 16b lassen sich aus dem α-Isocyanpropionsäuremethylester (20) und Amin in Gegenwart einer Spatelspitze p-Toluolsulfonsäure darstellen. Schlechtere Ausbeuten erzielt man mit dem Äthylester [21].



20 21a: $R^1 = CH_2$-Ph 16a: $R^1 = CH_3-CH(Ph)$

21b: $R^1 = CH_3-CH(Ph)$ 16b: $R^1 = CH_2$-Ph

β) aus N-Formyl-D,L-alanin (22) und Amin mit Triphenylphosphin / Tetrachlormethan

α-Isocyanpropionsäureamide 16 sind auch durch Umsetzung von 22 und Amin mit Triphenylphosphin/ Tetrachlormethan nach Appel [22] darstellbar. Dieses Zweikomponentensystem findet Anwendung für die Darstellung von Isocyaniden aus monosubstituierten Formamiden (1) [23]

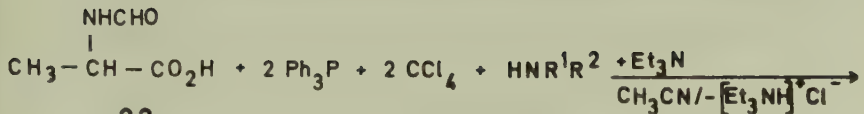
oder zur Synthese von Säureamiden [24] und Peptiden aus N-geschützten Aminosäuren und Aminosäureestern [25] (2).

(1) $$Ph_3P + CCl_4 + R-NH-CHO \xrightarrow[-[Et_3NH]^+Cl^-]{Et_3N} R-N^{\oplus}=C^{\ominus} + Ph_3PO + CHCl_3$$

(2) $$Ph_3P + CCl_4 + RCOOH + 2\ HNR'R'' \longrightarrow R-\overset{\overset{O}{\|}}{C}-NR'R'' + Ph_3PO + CHCl_3 + [R'R''NH_2]^+Cl^-$$

Durch Kombination dieser beiden Synthesemöglichkeiten lassen sich aus N-Formyl-alanin (22) die α-Isocyan-propionsäureamide 16 in einem Arbeitsgang in guten Ausbeuten darstellen.

Mit dieser Synthese lassen sich auch die α-Isocyan-propionsäureamide von sekundären Aminen darstellen, z.B. 16c, die aus den Estern wegen sterischer Hinderung nicht erhältlich sind.



22

16a: $R^1 = H$, $R^2 = CH_3-\overset{|}{C}H-$(Ph)

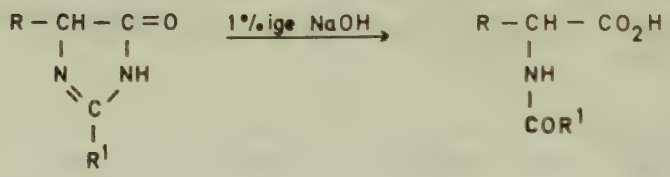
b: $R^1 = H$, $R^2 = CH_2-$(Ph)

c: $R^1 = R^2 = C_2H_5$

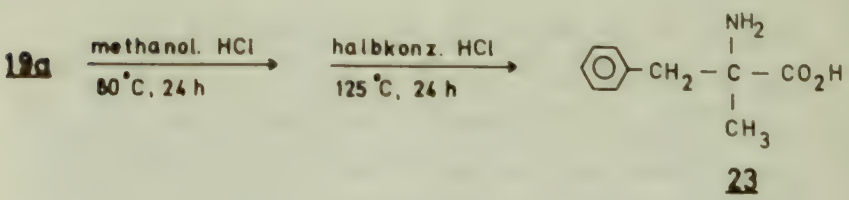
3. Verseifung des 2-Imidazolin-5-ons 19a zur Aminosäure 23

Obwohl die Ergebnisse der Shift-Versuche als sicher zu betrachten sind und eindeutig auf eine 100-prozentige asymmetrische Induktion schließen lassen, sollte durch Verseifung von 19a die Korrelation zum bekannten α-Methylphenylalanin 23 hergestellt werden. Neben der Ermittlung der optischen Ausbeute konnte man so auch einen Zusammenhang zwischen der Konfiguration des Hilfschiralitätszentrums und der des neu entstandenen Asymmetriezentrums herleiten. Außerdem sollten damit die Reaktionsbedingungen zur Darstellung der Aminosäuren aus 2-Imidazolin-5-onen festgelegt werden.

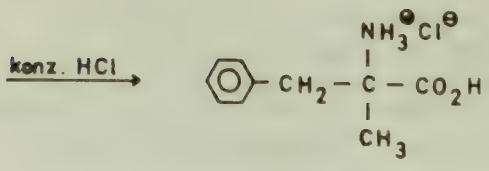
Bekannt ist die alkalische Hydrolyse von 1-unsubstituierten 2-Alkyl-imidazolinonen [26], gemäß



Dabei fällt jedoch viel Natriumchlorid an, das die Isolierung wasserlöslicher Aminosäuren stark erschwert. Deshalb war die saure Hydrolyse vorzuziehen. Sie gelingt durch Kochen mit methanolischer Salzsäure und halbkonzentrierter Salzsäure.



23



24

Nach dem Abziehen des Lösungsmittels blieb 24 und das Aminhydrochlorid als Feststoff zurück. Dieser wurde in wenig trockenem Äthanol gelöst und daraus durch Zugabe eines Überschusses an Propylenoxid [55] die Aminosäure 23 und das Amin in Freiheit gesetzt. Das in Äthanol unlösliche 23 fiel dabei aus und konnte abfiltriert werden, während das Amin im Solvens gelöst blieb und nach Redestillation wiederverwendbar ist.

In der Literatur wird α-Methylphenylalanin (23) von zwei Arbeitskreisen beschrieben. Während Yamada et al. [27] nur den Drehwert des Aminosäurehydrochlorids 24 mit

$$[\alpha]_D^{16} = + 6,7\ ^\circ \text{ (c = 0,920 in } H_2O)$$

für das rechtsdrehende Isomere nennan, geben Weinges et al. [28] sowohl den Drehwert von 24

$$[\alpha]_D^{20} = - 8,6\ ^\circ \text{ (c = 1 in } H_2O)$$

als auch den der freien Aminosäure 23

$$[\alpha]_D^{20} = - 4,5\ ^\circ \text{ (c = 1 in 1 N HCl)}$$

für das linksdrehende Isomere an. Beide ordnen der linksdrehenden Form die S-Konfiguration zu.
In einer Dissertation [29] aus dem Arbeitskreis Weinges wird berichtet, daß 24 beim Trocknen zum Teil Salzsäure verliert unter Freisetzung der Aminosäure.
Da die Aminosäure einen relativ hohen Drehwert besitzt

$$[\alpha]_D^{19} = -20{,}75\ ^\circ \pm 0{,}2\ ^\circ \text{ (c = 0,805 in } H_2O),$$

wird der von 24 erheblich verfälscht. Es erscheint daher fraglich, ob eine genaue Bestimmung des Drehwertes für 24 möglich ist. Für diese These spricht auch die Tatsache, daß Yamada et al. [27] für das Monohydrat von 24 aber auch für die wasserfreie Form exakt den gleichen Drehwert von 6,7 ° in Wasser angeben. Die wasserfreie Form sollte einen höheren Wert zeigen als das Monohydrat.

Der in dieser Arbeit gefundene Drehwert für 24 betrug

$$[\alpha]_D^{23} = -\ 7{,}94\ ^\circ \pm 0{,}2\ ^\circ \text{ (c= 1,02 in } H_2O).$$

Er erhöhte sich nach 24-stündigem Trocknen bei 60 °C auf

$$[\alpha]_D^{23} = -\ 8{,}55\ ^\circ \pm 0{,}2\ ^\circ \text{ (c = 1,03 in } H_2O),$$

was auf den Verlust von Salzsäure zurückzuführen sein könnte. Es besteht jedoch auch die Möglichkeit, daß diese Erhöhung durch den Verlust von Hydratwasser bedingt ist.

Aufgrund dieser Unsicherheiten schien es sinnvoller, den Drehwert von 23 in 1 N HCl heranzuziehen. Er betrug

$$[\alpha]_D^{20} = -\ 4{,}7\ ^\circ \pm 0{,}2\ ^\circ \text{ (c = 1,025 in 1 N HCl).}$$

Die geringfügige Abweichung von dem von Weinges gemessenen ist auf Meßfehler zurückzuführen, die bei geringen spezifischen Drehwerten besonders schwer ins Gewicht fallen.

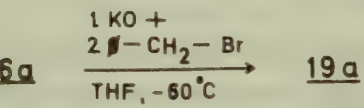
4. Zusammenhänge zwischen der Konfiguration des Hilfschiralitätszentrums und der Konfiguration der gebildeten Verbindungen 19a, 23 und 24

Dem (-)-23 kommt die S-Konfiguration zu [27,28]. Da bei der Verseifung von 19a keine Racemisierung am α-C-Atom möglich ist, liegt auch im Imidazolinon 19a die S-Konfiguration vor.
Vermutlich induziert - in Analogie zu den Ergebnissen von Prelog et al.[30] - bei gleichbleibender Reihenfolge der Prioritäten am neu entstehenden Asymmetriezentrum das S-(-)-Phenyläthylamin stets die S-Form und das R-(+)-Phenyläthylamin stets die R-Form; d.h. , die hier beschriebene asymmetrische Synthese ließe sich nicht nur zur Darstellung, sondern auch zur Konfigurationsbestimmung unbekannter α-Methylaminosäuren anwenden.

5. Abhängibkeit der optischen Ausbeute von der Natur des Metallkations

Zu dieser Frage wurden nur orientierende Versuche angestellt.

16a läßt sich - unter sonst gleichen Bedingungen - auch mit Kalium-tert.-butylat metallieren und anschließend benzylieren.



16a → 19a

Untersuchungen mit Eu(tfc)$_3$ am Imidazolinon 19a zeigten jedoch, daß hier - d.h. bei Kalium als Gegenion - zwei Diastereomere im Verhältnis von ca. 10 : 1 gebildet werden. Mit ca. 85 % ist die Induktion aber noch relativ hoch.

6. Zum Reaktionsmechanismus

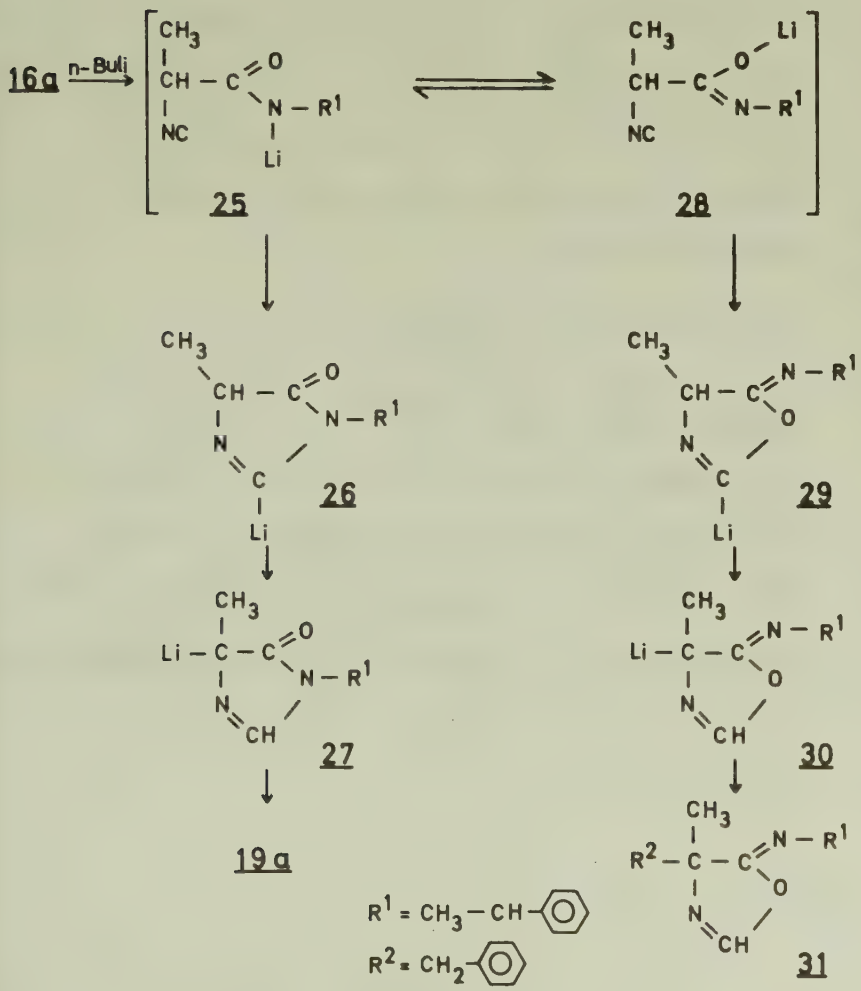
a) Mögliche Mechanismen

Für die Bildung des Imidazolinons 19 sind zwei Reaktionssequenzen denkbar.

α) mit Metallierung am Stickstoff

Die Base deprotoniert zunächst den Amidstickstoff. Die N-Lithiumverbindung 25 steht in Tautomerie mit der O-Lithiumverbindung 28. Aus diesen beiden Formen

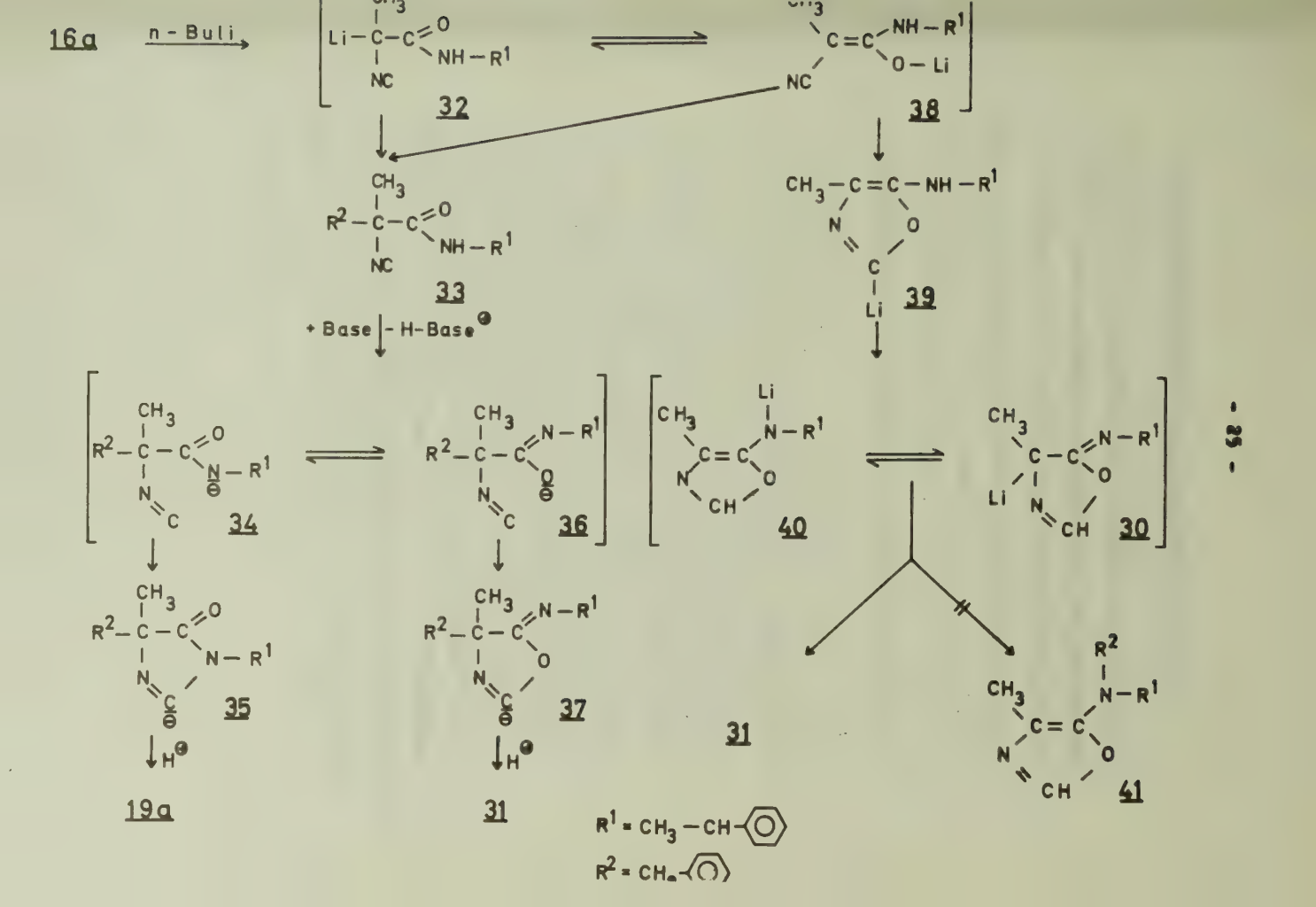
heraus sind die Cyclisierungen zu 26 bzw 29 denkbar, an die sich ein Protonshift zu 27 bzw 30 anschließt. Im letzten Schritt erfolgt dann die Alkylierung zu 19a bzw 31.



Bislang wurde für den Heterocyclus die Imidazolinon--Struktur 19a angenommen. Dies ist zwar sehr wahrscheinlich richtig, doch läßt sich die Struktur 31 gegenwärtig nicht mit letzter Sicherheit ausschließen, weshalb sie hier in die Betrachtungen mit einbezogen werden soll.
Die Absorption bei 1610 cm^{-1} ist zwar eindeutig der C=N-Struktur im Ring zuzuordnen; die bei 1715 cm^{-1} könnte aber sowohl der C=O-Schwingung in 19a als auch der für die exozyklische C=N-Gruppierung in 31 zukommen. Eine Röntgenstrukturanalyse soll die Entscheidung bringen.

β) mit Metallierung am Kohlenstoff

Bei diesem Mechanismus wird primär das α-C-Atom von 16a lithiiert und anschließend alkyliert. Der Ringschluß tritt erst danach baseninduziert ein, entweder beim Aufwärmen oder Aufarbeiten. Wiederum ist neben 19a auch 31 zu diskutieren. Über das Tautomere 38 ist jedoch auch eine Cyklisierung zu 39 möglich.
Der anschließende Protonshift führt dann zu den beiden tautomeren Formen 40 und 30, von denen dann nur 30 alkyliert wurde. Die Struktur 41 ist den IR-Spektren nach auszuschließen.


16a
n - BuLi
32
38
33
39
+ Base
- H-Base⊕
34
36
35
37
19a
31
40
30
31
41
R¹ = CH₃ — CH
R² = CH₃

b) Zur Unterscheidung der beiden Reaktionswege

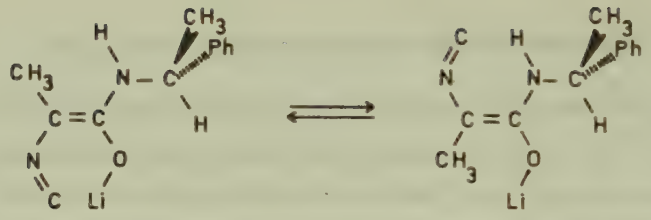
Durch H / D-Austausch bei -60 °C konnte U. Reiter [31] nachweisen, daß 16a (mit n-Butyllithium bei -60 °C) selektiv am α-C-Atom metalliert wird. Nach Deuterolyse wurde 16a α-deuteriert zurückgewonnen. Sagt dieser Versuch auch nur etwas über die Verhältnisse bei -60 °C aus, bei der die Alkylierung wahrscheinlich noch gar nicht abläuft - bei Zugabe des Alkylierungsmittels bei -60 °C war keine Temperaturerhöhung zu beobachten [32] -, so kann man den Befund trotzdem als Hinweis dafür ansehen, daß die Alkylierung am Kohlenstoff der beiden Tautomeren 32 bzw 38 erfolgt.
Dafür spricht auch folgende orientierende Beobachtung: Bei der Metallierung des Isocyanids 16a bleibt die Lösung von -60 °C bis -25 °C homogen, während beim Zutropfen von n-Butyllithium zu einer Lösung des Imidazolinons 19b in THF sofort ein Niederschlag ausfällt. Die ähnlich hohe optische Ausbeute von 85 % bei der anschließenden Benzylierung (Diastereomerenverhältnis ca. 10 : 1) spricht aber dafür, daß nach der Metallierung von 16a wahrscheinlich eine dem Cyclus 19a ähnliche Struktur vorliegt.

c) Zum Mechanismus der asymmetrischen Induktion

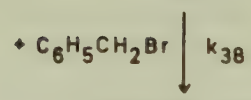
Unter den in b) aufgeführten Voraussetzungen seien vier Modellvorstellungen zur Deutung der hohen Stereoselektivität bei der Alkylierung diskutiert. Welche Vorstellung richtig ist, werden weitere Experimente zeigen müssen.

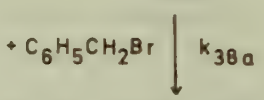
α) Alkylierung auf der Stufe der Lithiumenolate 38 und 38a

Beim Lithiumenolat 38 ist eine cis-trans-Isomerisierung 38 ⇌ 38a möglich. Da sowohl bei 38 als auch bei 38a der Angriff des Alkylhalogenids "von oben" bevorzugt ablaufen wird, ist das Ausmaß der Induktion in diesem Falle von der Lage des Gleichgewichtes bestimmt und von der Geschwindigkeit, mit der 38 und 38a mit Benzylbromid reagieren. Die Geschwindigkeitskonstanten k_{38} und k_{38a} werden sicherlich nicht gleich sein; aber die beiden Substituenten CH_3 und N=C sollten keine allzu großen Unterschiede in der Raumerfüllung aufweisen, wodurch der bevorzugte Angriff des Alkylhalogenids auf ein Isomeres nicht gegeben ist. Die Wahrscheinlichkeit, daß bei dieser Struktur eine 100-prozentige Induktion eintritt ist also gering.



38 ⟷ 38a

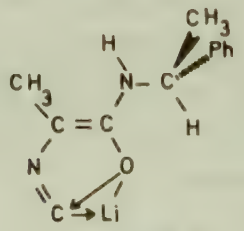




33 bzw. 39 ⟷ 33 bzw. 39

β) Alkylierung des Lithiumenolats mit fixierter Geometrie infolge Wechselwirkung zwischen Li und N≡C

Bei diesem Modell wird eine Chelatisierung zwischen Lithium als Akzeptor und dem Kohlenstoff der N≡C-Gruppe als Donator angenommen, wodurch eine Fixierung des Moleküls eintritt. Außerdem wird vermutlich eine Wechselwirkung zwischen dem Sauerstoff (Donator) und dem Kohlenstoff der N≡C-Gruppe (Akzeptor) auftreten.

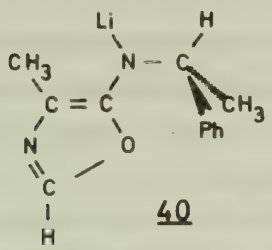


38 b

Auch in 38b ist der Angriff des Alkylhalogenids von der Oberseite des Moleküls aus bevorzugt.
Die Konfiguration des Hilfschiralitätszentrums in 38b ist R; die des entstehenden Asymmetriezentrums wäre bei diesem Modell S, während im Experiment R gefunden wird. Dies spricht gegen 38b. Ein weiteres Gegenargument ist auch die Tatsache, daß Isocyanide in Lösung keine Neigung besitzen, Komplexe mit Shift-Reagenzien einzugehen (vgl. Abschnitt B 1 a). Es ist aber leicht einsehbar, daß die Metallatome der Lanthanidenreihe durch ihre freien Orbitale noch weit bessere Akzeptoren sind als Lithium.

γ) Alkylierung auf der Stufe des Oxazols 40

Bei dieser Struktur wird eine Fixierung durch den Ring erreicht.



40

Die bevorzugte Angriffsrichtung ist - bei S-konfiguriertem Hilfschiralitätszentrum- von der Unterseite

des Moleküls. Dabei entsteht im Einklang mit dem Experiment am α-C-Atom ein S-konfiguriertes Chiralitätszentrum.
Trotzdem ist diese Modellvorstellung auszuschließen, da bei der Alkylierung von α-Alkyl-α-isocyanestern nie eine Oxazol- bzw Oxazolinbildung beobachtet wurde (vgl. Abschnitt B 1 und Lit.cit. 9). Wenn diese Verhältnisse auch nicht 100-prozentig auf die Isocyanamide 16 übertragbar sind, so legen sie doch eine gewisse Analogie nahe. Außerdem sollte man wenigstens einen geringen Teil in 2-Stellung alkyliertes 39 im Produkt nachweisen können. Da im IR-Spektrum des Rohproduktes aber nie die für Oxazole charakteristischen Banden gefunden wurden und ein Protonshift in 39 vom N zum C auch nicht sehr günstig sein dürfte, wird man auch diese Modellvorstellung ausschließen können.

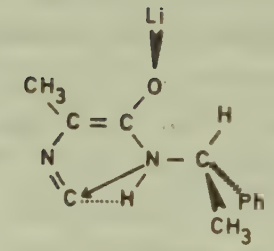
δ) Alkylierung auf der Stufe eines Komplexes 38c oder des Enolates 27a mit Wechselwirkung zwischen N und N=C

Im Komplex 38c und im Imidazol 27a besteht eine bindende Wechselwirkung zwischen dem Amidstickstoff und dem Kohlenstoff der N=C-Gruppe . Dadurch entsteht ein starr fixiertes System.
Das Chiralitätszentrum des induzierenden Hilfsstoffes wird sich so einstellen, daß der Wasserstoff zum Sauerstoff benachbart ist. Bei S-Konfiguration erfüllt dann der Phenylrest den Raum unterhalb der Molekül-

ebene. Das Lithiumatom - wahrscheinlich mit THF-Molekülen komplexiert - ist am günstigsten an der Oberseite des Moleküls untergebracht und bewirkt auch den Angriff des Alkylhalogenids von der Oberseite her; durch Wechselwirkung des Halogens mit dem Lithium. In einem synchron ablaufenden Prozeß wird dann Lithiumhalogenid abgespalten und die neue C-C-Bindung geknüpft. Diese These findet ihre Bestätigung in der Abhängigkeit der optischen Ausbeute von der Natur des Metallkations. Bekanntlich ist die Stereoselektivität bei der Alkylierung von Lithiumenolaten - bei denen sich zwei Isomere bilden können - größer, als bei den entsprechenden Kaliumverbindungen [34].

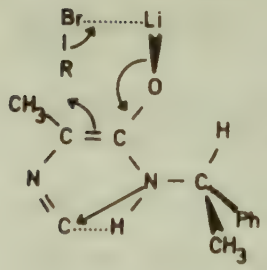
Das neu entstehende Chiralitätszentrum besitzt die S-Konfiguration, wie beobachtet.

Ein weiterer Hinweis auf die Richtigkeit dieser Vorstellung, die gegenwärtig favorisiert wird, ist die oben erwähnte Alkylierung des metallierten 19b, die ähnlich große optische Ausbeuten liefert. Wenn dabei keine 100-prozentige Induktion beobachtet wurde, so wohl deshalb, weil das metallierte 19b bei tiefen Temperaturen kaum löslich ist und somit die Alkylierung erst bei höheren Temperaturen eintritt. Dafür spricht auch, daß bei der Alkylierung von metalliertem 16a bei -25 °C das gleiche Diastereomerenverhältnis von ca. 10 : 1 gefunden wurde.



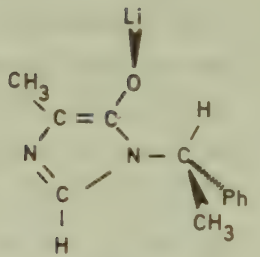
38c

+ R-Br



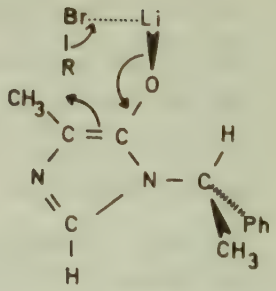
38d

19 a



27a

+ R-Br

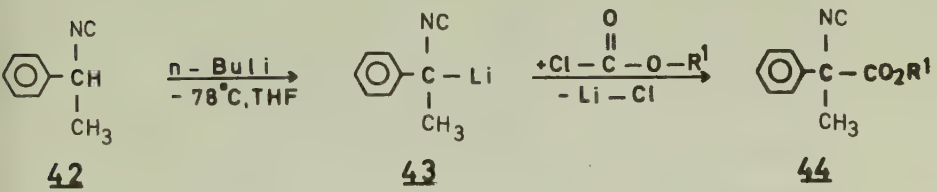


27 b

19 a

7. Umsetzung von Phenyläthylisocyanid (42) mit Chlorameisensäure-(-)-menthylester

Die auf S. 6 diskutierte Alkylierung von lithiierten optisch aktiven α-Isocyanestern ist im Hinblick auf eine optimale optische Ausbeute dadurch begrenzt, daß die Alkylierung erst oberhalb -50 °C abläuft. Eine größere Selektivität sollte bei der Umsetzung von lithiiertem Phenyläthylisocyanid (43) mit Chlorameisensäure-(-)-menthylester erreichbar sein, die bereits bei - 78 °C in 89-prozentiger Ausbeute gelingt.

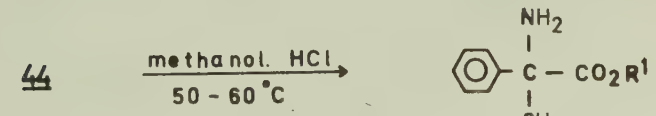


42 43 44

R^1 = (-)-menthyl

a) Bestimmung der optischen Ausbeute

Aus den in Abschnitt B 1 a aufgeführten Gründen mußte der Isocyanester 44 zur Bestimmung des Diastereomerenverhältnisses in den Aminosäureester 45 überführt werden.



R^1 = (-)-menthyl

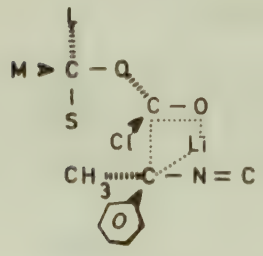
Mit der Verschiebungsreagenz-Technik wurde ^{1}H-NMR--spektroskopisch das Diastereomerenverhältnis zu 1 : 1,8 ermittelt, woraus sich eine optische Ausbeute von 29 % errechnet.

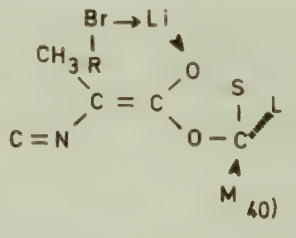
In dieser gegenüber dem früheren Wert (vgl. S. 9) erhöhten optischen Ausbeute dokumentieren sich zwei für asymmetrische Induktionen regelmäßig zu beobachtende Gesetzmäßigkeiten:

α) der schon mehrfach erwähnte Temperatureffekt und

β) der Entfernungseffekt.

Das Ausmaß der Induktion hängt nämlich von der Distanz zwischen induzierendem und induziertem Asymmetriezentrum im Übergangszustand ab. Die Entfernung der beiden Zentren ist im Produkt 45 zwar gleich groß wie in der Verbindung 15; im Übergangszustand werden sich aber die eintretende Gruppe und das vorhandene Asymmetriezentrum bei der Bildung von 44 wesentlich näher kommen als bei der Bildung von 14.





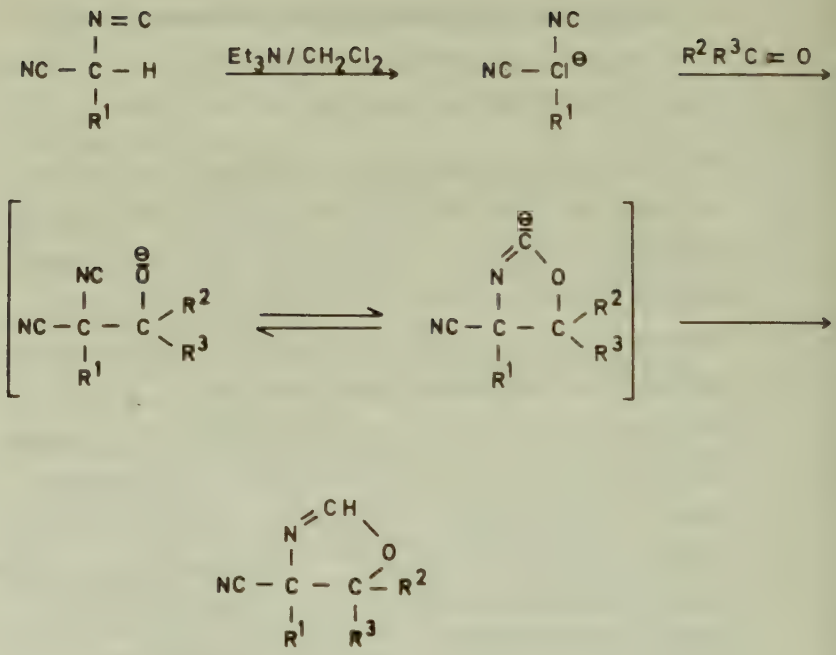
C. Katalytisch asymmetrische Synthesen

1. Allgemeines

Die katalytisch asymmetrischen Synthesen stellen die rationellsten Verfahren zur Gewinnung optisch aktiver Verbindungen aus inaktivem Material dar: Keine andere Methode erlaubt es unter Verwendung minimaler und zudem leicht regenerierbarer Mengen an optisch aktiven Hilfsstoffen vorwiegend oder ausschließlich einen Antipoden einer gewünschten asymmetrischen Verbindung darzustellen. Leider ist es bis heute in nur wenigen Fällen gelungen, dieses Prinzip mit ausreichend hoher Spezifität zu verwirklichen [18]. Das Ideal einer extrem hohen Stereoselektivität ($p > 90\ \%$) ließ sich bisher nur bei katalytischen Hydrierungen in Gegenwart von Übergangsmetallkomplexen [6,7,35] und bei enzymatischen Prozessen verwirklichen.

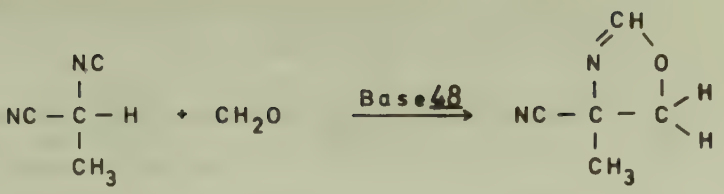
2. Asymmetrische Synthesen mit α-Isocyanpropionitril (46)

U. Schöllkopf et al. [36] fanden , daß sich α-Isocyannitrile in Gegenwart von tertiären Aminen zu 2-Oxazolinen umsetzen.



Es war naheliegend, durch Verwendung eines optisch aktiven Amins als Base eine katalytisch asymmetrische Synthese (am C-4 des Oxazolinringes) zu versuchen. Die Verseifung der Oxazoline sollte dann zu optisch aktiven α-Alkylserinen führen.

Als Studienobjekt sollte das α-Isocyanpropionitril (46) besonders geeignet sein, da sich die Verbindung leicht darstellen läßt, und weil wegen der Methylgruppe in α-Stellung eine nachgeschaltete basenkatalysierte Racemisierung an C-4 des Oxazolins 49 vermieden wird.



46 47 49

48a : Brucin
b : Acetylchinin
c : Acetylchinidin
d : (+)-N,N-Dimethyl-α-phenyläthylamin
e : (-)-N,N-Dimethyl-α-phenyläthylamin

Als Basen wurden die - für asymmetrische Synthesen bereits vielfach verwendeten - Alkaloide 48a-c sowie die tertiären Amine 48d+e eingesetzt [33,37]. Als Carbonylkomponente wurde Paraformaldehyd gewählt, da beim resultierenden Oxazolin 49 wegen seines einfachen ^{1}H-NMR-Spektrums die optische Ausbeute leicht bestimmbar sein sollte.

Zur Erzielung optimaler optischer Ausbeuten wurde zunächst bei der Darstellung des Oxazolins 49 bei gleicher Temperatur und Base das Solvens variiert. Wie man sieht, ist die Abhängigkeit aber gering . Eine leichte Zunahme des Drehwertes mit abnehmender Polarität des Lösungsmittels ist aber erkennbar. Diese Ergebnisse stehen im Einklang mit anderen Untersuchungen [38].

Tab.1 : Lösungsmittelabhängigkeit der Reaktion

Lösungsmittel	chemische Ausbeute an 49	$[\alpha]_D^{25}$ in CCl_4 49
CH_3CN	68 %	0 °
CH_2Cl_2	75 %	+ 0,1 °
C_6H_6	63 %	+ 0,34 °

Für die weiteren Versuche war Benzol daher das Lösungsmittel der Wahl.

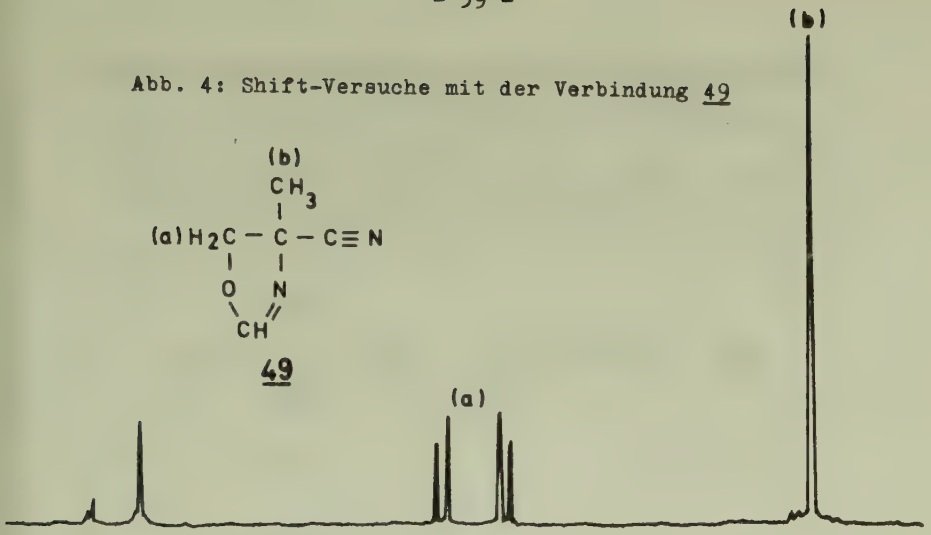
Zur Erzielung optimaler Stereoselektivität mußte außerdem bei möglichst tiefen Temperaturen gearbeitet werden (vgl. Abschnitt A). Aber schon bei 0 °C bildete sich das Oxazolin 49 nicht mehr. Daher führte man alle weiteren Versuche bei Raumtemperatur durch.

a) Bestimmung der optischen Ausbeute

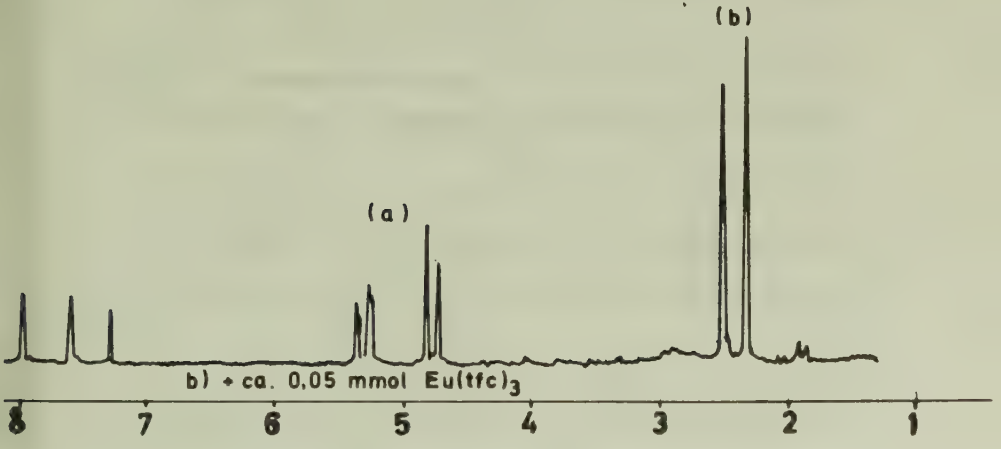
Das Ausmaß der asymmetrischen Induktion ließ sich auch hier beim Oxazolin 49 mit $Eu(tfc)_3$ bestimmen. Das Signal der Methylgruppe an C-4 bei 8,31 γ verschob sich zu tieferem Feld bei gleichzeitiger Aufspaltung in zwei Linien gleicher Intensität, entsprechend einem Enantiomerenverhältnis von nahezu 1 : 1 (vgl. Abb. 4). Dieses Resultat gilt für alle fünf Versuche. Obwohl beim Oxazolin 49 eine geringfügige Drehung zu beobachten war, zeigten aber die Shift-Versuche, daß die Induktion vernachlässigbar klein ist.

Abb. 4: Shift-Versuche mit der Verbindung 49

49



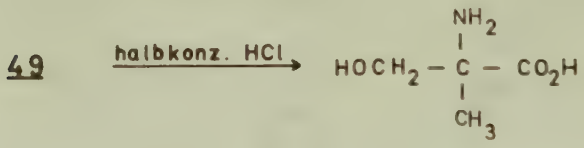
a) 0,4 mmol 49 in $CDCl_3$ (0,5 ml)



b) + ca. 0,05 mmol $Eu(tfc)_3$

b) Hydrolyse des 4-Methyl-2-oxazolin-4-carbonitrils (49) zum α-Methylserin (50)

Das Oxazolin 49 ließ sich durch 12-stündiges Erhitzen mit halbkonzentrierter Salzsäure hydrolisieren.



49 → 50

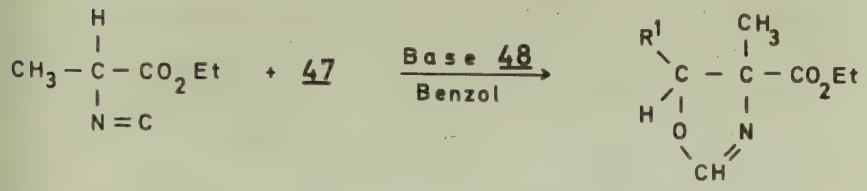
3. Umsetzungen mit α-Isocyanpropionsäureäthylester (51)

Wenn die Induktion bei der Umsetzung von 46 mit 47 nur gering ist, so vermutlich deshalb, weil die Substituenten -CN, -NC und CH_3 ungefähr gleich groß sind [39]. Infolgedessen wird das Isocyannitril nicht bevorzugt von einer Seite angegriffen.

Beim α-Isocyanpropionsäureäthylester (51) dürften die Unterschiede in der Raumerfüllung der einzelnen Gruppen größer sein, sodaß eine höhere optische Ausbeute zu erwarten war.

Orientierende Versuche zeigten, daß das α-Proton bei 51 weniger acide ist als das von 46 (vgl. Teil II). So setzt sich z.B. der Ester 51 mit Paraformaldehyd in Benzol und Triäthylamin als Base bei Raumtemperatur nicht mehr um. - Die Reaktion gelingt erst bei 70 - 80 °C.-

Erst mit dem reaktiveren p-Nitrobenzaldehyd war bei Raumtemperatur nach 24 Stunden das Oxazolin 52b gebildet worden. Das ^{1}H-NMR-Spektrum von 52b läßt jedoch eine eindeutige Bestimmung der optischen Ausbeute nicht zu, da an C-5 zusätzlich ein Chiralitätszentrum gebildet wurde.



51 48 a - e

f: Strychnin

g: (-)-N-Methylephedrin

h: Triäthylamin

52a: R^1 = H

52b: R^1 = NO_2-C$_6$H$_4$

Tab. 2: Drehwerte von 52a

Versuch	Base 48	chemische Ausbeute an 52a in %	$[\alpha]_D^{25}$ in CCl_4
1	a	68,5	- 1,61 ^{o}
2	b	81	+ 9,93 ^{o}
3	c	83	- 5,85 ^{o}
4	d	81	a)
5	e	81	a)
6	f	76,5	- 0,34 ^{o}
7	g	82,5	+ 4,4 ^{o}

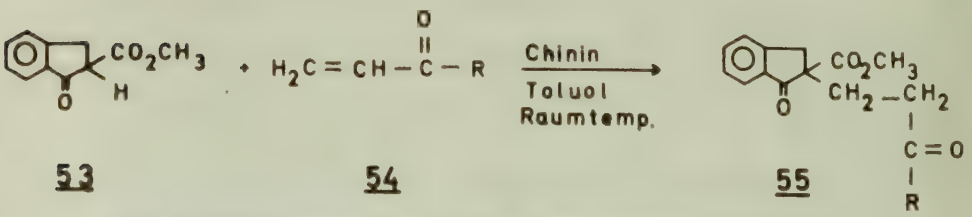
a) Nicht bestimmbar, da sich 48 nicht von 52a trennen ließ.

a) Bestimmung der optischen Ausbeute

Da die Drehwerte der Tabelle 2 nichts über das Ausmaß der Induktion aussagen, wurde optische Reinheit von 52a mit $Eu(tfc)_3$ bestimmt. Das ^{1}H-NMR-Spektrum zeigt für die C-4-Methylgruppe ein Singulett bei 8,6 τ. Mit dem Verschiebungsreagenz spalteten sich auch hier die Signale in zwei Linien gleicher Intensität auf und verschoben sich gleichzeitig zu tieferem Feld; d. h., obwohl die Oxazoline 52a leichte Drehwerte zeigen (vgl. Tabelle 2), ist die Induktion auch hier vernachlässigbar klein.

4. Diskussion der Ergebnisse

Nach H. Wynberg et al. [38] liefert die Chinin-katalysierte Michael-Reaktion von 53 mit 54 ein Enantiomerenverhältnis von 1 : 3,5 entsprechend einer optischen Ausbeute von 56 %.



53 54 55

Die großen Unterschiede in der Selektivität sind wohl nur auf die unterschiedlichen sterischen Anforderungen zurückzuführen, da die Reaktionsbedingungen nahezu gleich sind. Während die Verbindungen 46 und 51 zwei re-

lativ kleine Substituenten in α-Stellung tragen, besitzt 53 in der gleichen Position einen voluminösen Rest, der zudem über einen Ring fixiert ist, sodaß das α-C-Atom bevorzugt von einer Seite angegriffen werden kann.

D. Zusammenfassung

Bei der Metallierung und anschließenden Alkylierung von α-Isocyanpropionsäure-(S)-(-)-1-phenyläthylamid (16a) tritt eine 100-prozentige asymmetrische Induktion auf, die mit dem ^{1}H-NMR-Verschiebungsreagenz Eu(tfc)$_3$ auf der Stufe des 2-Imidazolin-5-ons 19a nachgewiesen wurde. Durch Verseifung zum optisch reinen α-Methyl-phenylalanin (23) konnte dieses Resultat bestätigt werden. - Im Gegensatz dazu führt die Reaktion mit α-Isocyanpropionsäure-(-)-menthylester (14) zu einer Induktion von nur 16 %.

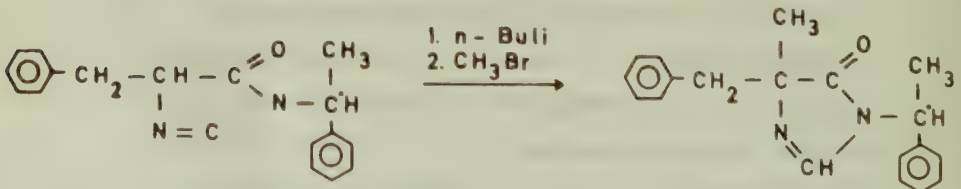
Die asymmetrisch induzierte Synthese von α-Isocyan-α-phenylpropionsäure-(-)-menthylester (44) aus lithiiertem 1-Phenyläthylisocyanid (43) und Chlorameisensäure-(-)-menthylester liefert eine optische Ausbeute von 29 %.

Bei der durch optisch aktive Amine katalysierten Reaktion von α-Isocyanpropionitril (46) bzw α-Isocyanpropionsäureäthylester (51) mit Formaldehyd tritt keine nennenswerte Induktion auf.

E. Ausblick

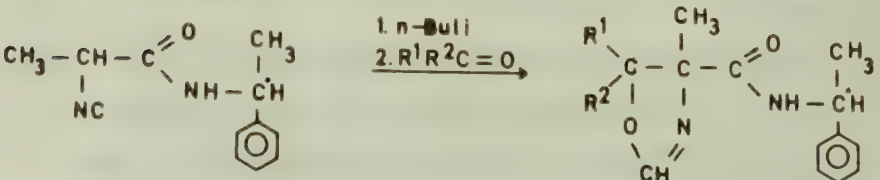
Die in dieser Arbeit beobachteten asymmetrischen Synthesen legen weitere Untersuchungen nahe. Unter anderem sollten folgende Fragen geprüft werden:

1. Läßt sich die Alkylierung mit gleichem Erfolg auf andere Alkylierungsmittel übertragen?
2. Besteht eine Abhängigkeit der optischen Ausbeute von der Reihenfolge des Eintritts zweier verschiedener Substituenten? Wurde in dieser Arbeit die Alkylierung des Amids 16a mit Benzylbromid untersucht, so gilt es jetzt die optische Ausbeute bei der Reaktion von Methylbromid mit aktivem α-Isocyanpropionsäureamid 56 zu bestimmen.

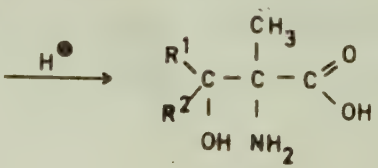


56 57

3. Lassen sich auf folgendem Wege optisch aktive α-Alkylserine darstellen?

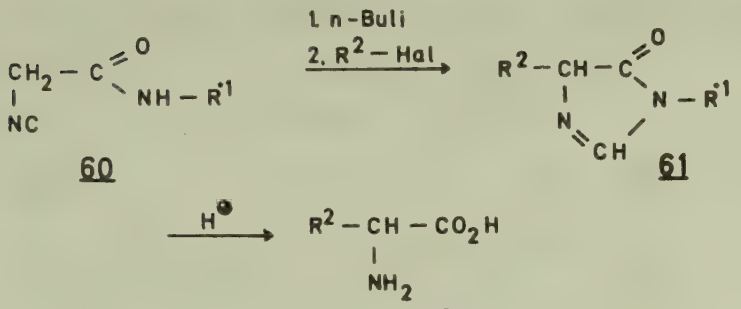


16a 58



59

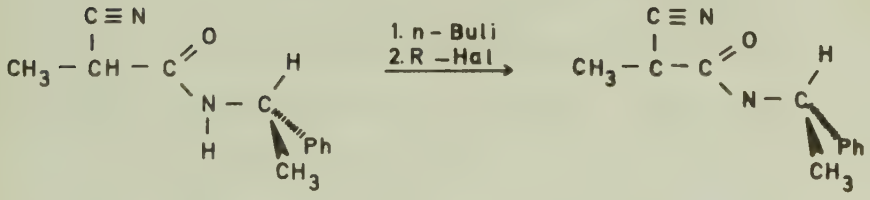
4. Ist es möglich, ausgehend von α-Isocyanessigsäureamiden 60 α-monosubstituierte Aminosäuren optisch aktiv darzustellen?



60 61 62

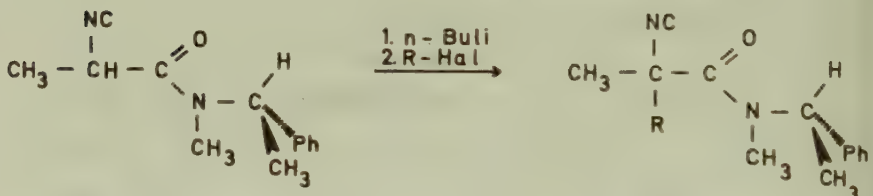
5. Zur Klärung des Reaktionsmechanismus sollten die folgenden beiden Versuche beitragen:

a) Bestimmung der optischen Ausbeute bei der Alkylierung von metalliertem 63



63 64

b) Bestimmung der optischen Ausbeute bei der Alkylierung von metalliertem 65



65 66

Diese beiden Versuche sollten zeigen, ob zwischen dem Amidstickstoff von 16a und dem Kohlenstoff der Isocyanidgruppe eine Wechselwirkung besteht und ob diese in Form einer lockeren Association (vgl. 38c) oder einer echten Bindung (vgl. 27a) vorliegt.

Teil II. Kinetische Aciditäten

1. Allgemeines [41)]

Unter Acidität einer Verbindung im engsten Sinne versteht man ihre Fähigkeit, gemäß

$$(1) \quad AH \longrightarrow A^- + H^+$$

ein Wasserstoff als Proton abzugeben. Diese in der Gasphase ablaufende Dissoziation läßt sich mit Hilfe der Ionen-Cyclotron-Resonanz-Spektroskopie bestimmen. Die so ermittelten relativen Aciditäten interessieren jedoch den experimentierenden Chemiker kaum. Er hat es meist mit Gleichgewichten der folgenden Art zu tun,

$$(2) \quad AH + B \underset{k_{-1}}{\overset{k_1}{\rightleftharpoons}} A^- + HB^+ \qquad K = \frac{k_1}{k_{-1}}$$

wobei eine Base B das Proton der Säure übernimmt. Durch die Bestimmung der Gleichgewichtskonstanten K des Protonübergangs verschiedener Säuren AH gelangt man zu einer Skala relativer Aciditäten gegenüber der Base B , z.B. gegenüber Wasser. Diese als thermodynamische Aciditäten bezeichneten Konstanten enthalten jedoch in der Protonaffinität der Base B und den Solvatationsenergien zusätzliche Faktoren, die nicht ausschließlich in der Struktur der Säure AH zu suchen sind. Aus diesem Grunde läßt sich keine allgemeine Aciditätsskala aufstellen; kein Lösungsmittel ist so umfassend, als daß es gelänge, alle Säuren von den

starken Mineralsäuren bis zu den äußerst schwach sauren Kohlenwasserstoffen-darin zu messen.

Säurestärken lassen sich auch über die 'kinetischen Aciditäten' bestimmen. Damit bezeichnet man die Geschwindigkeitskonstante k_1 des Protonentzuges durch eine bestimmte Base in einem bestimmten Medium.

Kinetische Aciditäten bestimmt man am besten durch H / D-Austausch [42]. Man anionisiert dabei die C-H--acide Verbindung in einem deuterierten Solvens DOS, wobei sich an die Ionisation der rasche Einbau eines Deuteriumatoms aus dem Medium anschließt. Die Deuterierung des Carbanions ist zwar im Prinzip langsamer als die Reprotonierung, dennoch kommt es wegen des viel höheren Angebots an Deuteronen nicht zu einer Reprotonierung, sodaß die Austauschgeschwindigkeit gleich der Ionisationsgeschwindigkeit wird. Ist die Diffusion der Proton-Akzeptoren und -Donatoren durch starke Solvatations- oder Komplexbildungskräfte gehemmt, so kann die Deprotonierungsgeschwindigkeit einer C-H-Säure deren Geschwindigkeit übertreffen. Die Austauschgeschwindigkeit verliert dann ihre Eignung als Maß der Proton-Beweglichkeit der Substrate ($k_{-1} \gg k_2$).

(3) $\mathrm{R'R''CH} + \mathrm{B^-} \underset{k_{-1}}{\overset{k_1}{\rightleftharpoons}} \mathrm{R'R''C^-}\cdot\cdot\mathrm{HB} \xrightarrow[+\mathrm{DB}]{k_2} \mathrm{R'R''C^-}\cdot\cdot\mathrm{DB} \longrightarrow \mathrm{R'R''CD} + \mathrm{B}$

Untersucht wurden meist C-H-acide Verbindungen in deuteriertem Solvens (D_2O, CD_3OD usw.) [41b,43,44], doch sind auch Untersuchungen unter D / H-Austausch

bekannt [45].

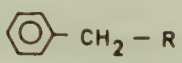
Zwischen den pK-Werten der Säuren und den Logarithmen der Ionisierungsgeschwindigkeiten besteht - wenn sich die Säuren strukturell nicht allzu stark unterscheiden - bei gegebener Base eine lineare Korrelation. Das heißt, vergleicht man die Deprotonierungsgeschwindigkeiten verschiedener Säuren durch ein und dieselbe Base und in ein und demselben Medium, so gilt wie folgt

$$(4) \quad \log k = \alpha \log K^{AH} + C$$

Erfahrungsgemäß nimmt der Korrelationsparameter α Werte zwischen 0 und 1 an. Die Konstante C faßt die spezifischen Bedingungen zusammen, die bei konstantem Medium für jede Säure gleich sind. Damit sollten sich thermodynamische in kinetische Aciditäten umrechnen lassen und umgekehrt, sofern von zwei Säuren beide Werte bekannt sind, um α und C berechnen zu können.
In der Praxis ist diese Korrelation weniger gut erfüllt. Pearson und Dillon [46] verglichen thermodynamische Aciditäten mit den kinetischen von 48 verschiedenen C-H-Säuren. Da sich hier die K-Werte um viele Zehnerpotenzen unterschieden (K von $ClCH_2$-CO-CH_3 = $3 \cdot 10^{-17}$ und K von $CH_3SO_2CH(COCH_3)_2$ = $2 \cdot 10^{-5}$), ist keine gute Korrelation zu erwarten, zumal die verschiedenen Säuren auch große strukturelle Unterschiede aufwiesen.

2. Kinetische Aciditäten von substituierten Essigsäureestern

Die in dieser Arbeit beabsichtigte Bestimmung der acidifizierenden Wirkung einer Isocyanidgruppe ließ sich ohne allzu großen präparativen Aufwand durch basenkatalysierten Wasserstoffisotopen-Austausch verwirklichen. Als Systeme für diese Messungen boten sich zum einen substituierte Toluole



R = -CN, -NC, $-CO_2Et$ usw.

und zum anderen in α-Stellung substituierte Essigsäureester 67 an.

$R^1-CH_2-CO_2R^2$

67

67a : R^1 = Cl , R^2 = Et

b : R^1 = Cl , R^2 = Me

c : R^1 = NC , R^2 = Me

d : R^1 = CO_2Et , R^2 = Et

e : R^1 = CO_2Me , R^2 = Me

f : R^1 = CH_3CO , R^2 = Et

g : R^1 = CH_3CO , R^2 = Me

h : R^1 = CN , R^2 = Et

i : R^1 = CN , R^2 = Me

Dabei wurde den Estern 67 der Vorzug gegeben, da der H / D-Austausch bei relativ vielen Derivaten im gleichen Medium gemessen werden konnte. Außerdem waren von einigen die thermodynamischen Aciditäten bekannt, sodaß eine Korrelation zwischen kinetischen und thermodynamischen Aciditäten hergeleitet werden konnte (vgl. Abschnitt 3).

Der Austausch wurde ^{1}H-NMR-spektroskopisch gemessen. Zu einer Lösung von 1mmol 67 in 0,5 ml CD_3OD wurde 10 µl Pyridin gegeben und die zunehmende Absorption des O-H-Protons ins Verhältnis zu den nicht austauschbaren Esteralkylprotonen gesetzt. Die natürlichen Logarithmen dieser Intensitätsverhältnisse gegen die Zeit aufgetragen lieferten Geraden, deren Steigung die kinetischen Aciditäten k_1 der einzelnen C-H-Säuren angaben (vgl. Abb. 5 - 8).

Abb. 5: Kinetik des H / D-Austausches von
67f = ---- △
67g = —·—·— ⊙
67h = – – – – •
67i = ——— +

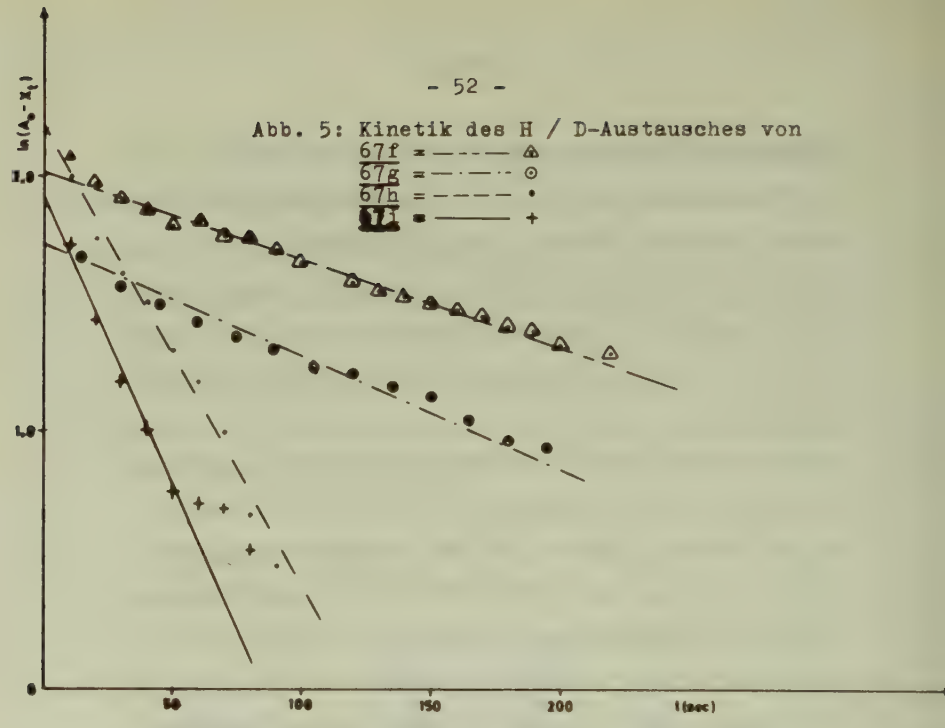


Abb. 6 : Kinetik des H / D-Austausches von
67d = ——— +
67e = – – – ⊙

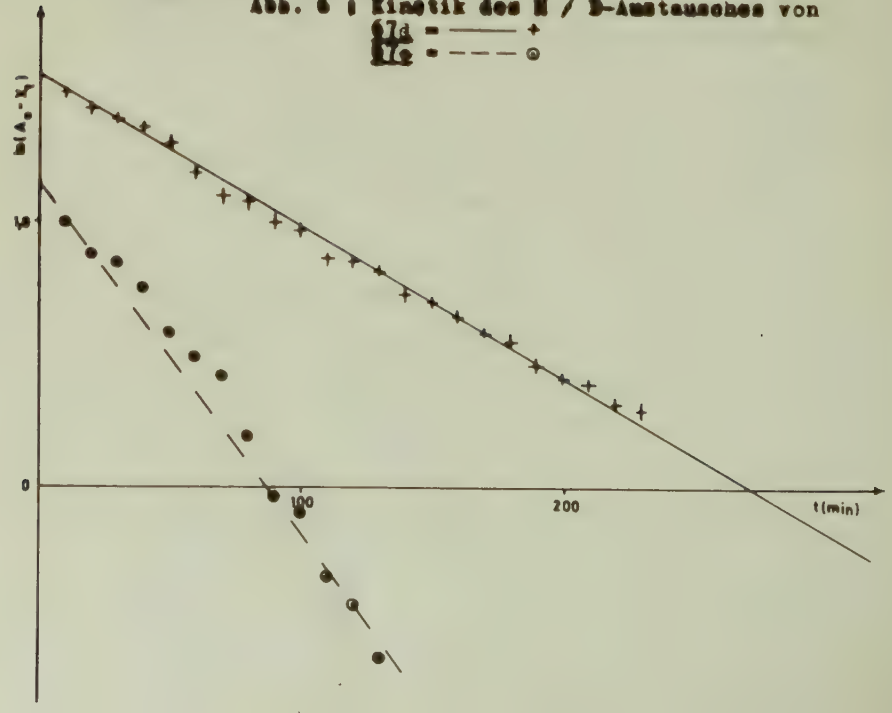


Abb. 7: Kinetik des H / D-Austausches von 67c

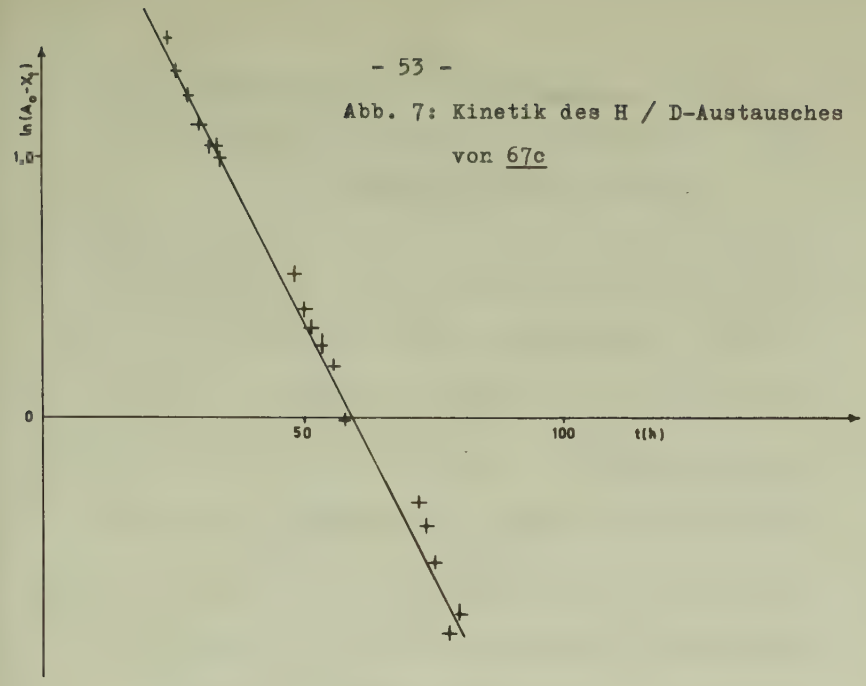
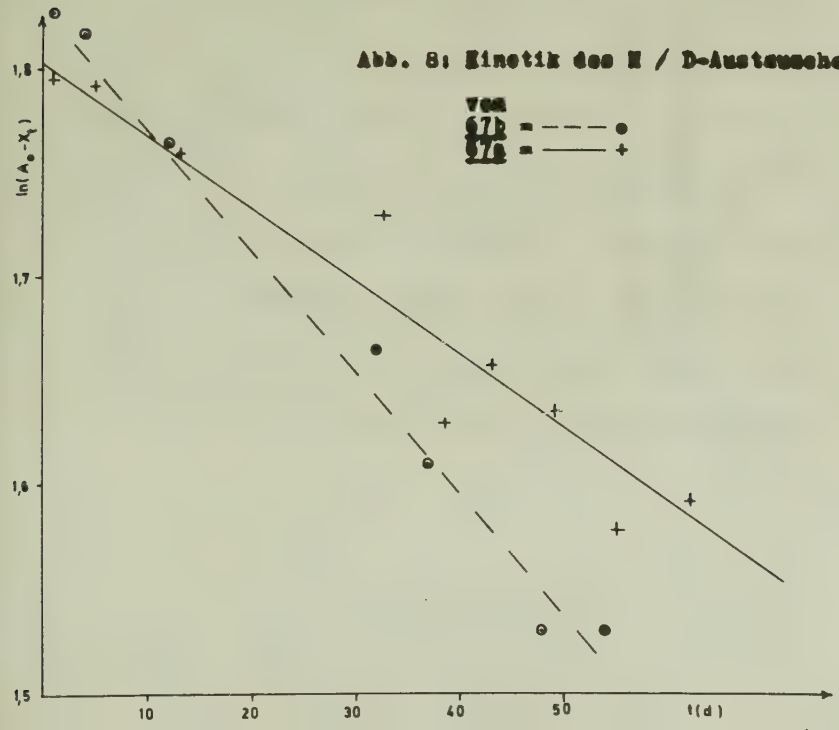


Abb. 8: Kinetik des H / D-Austausches

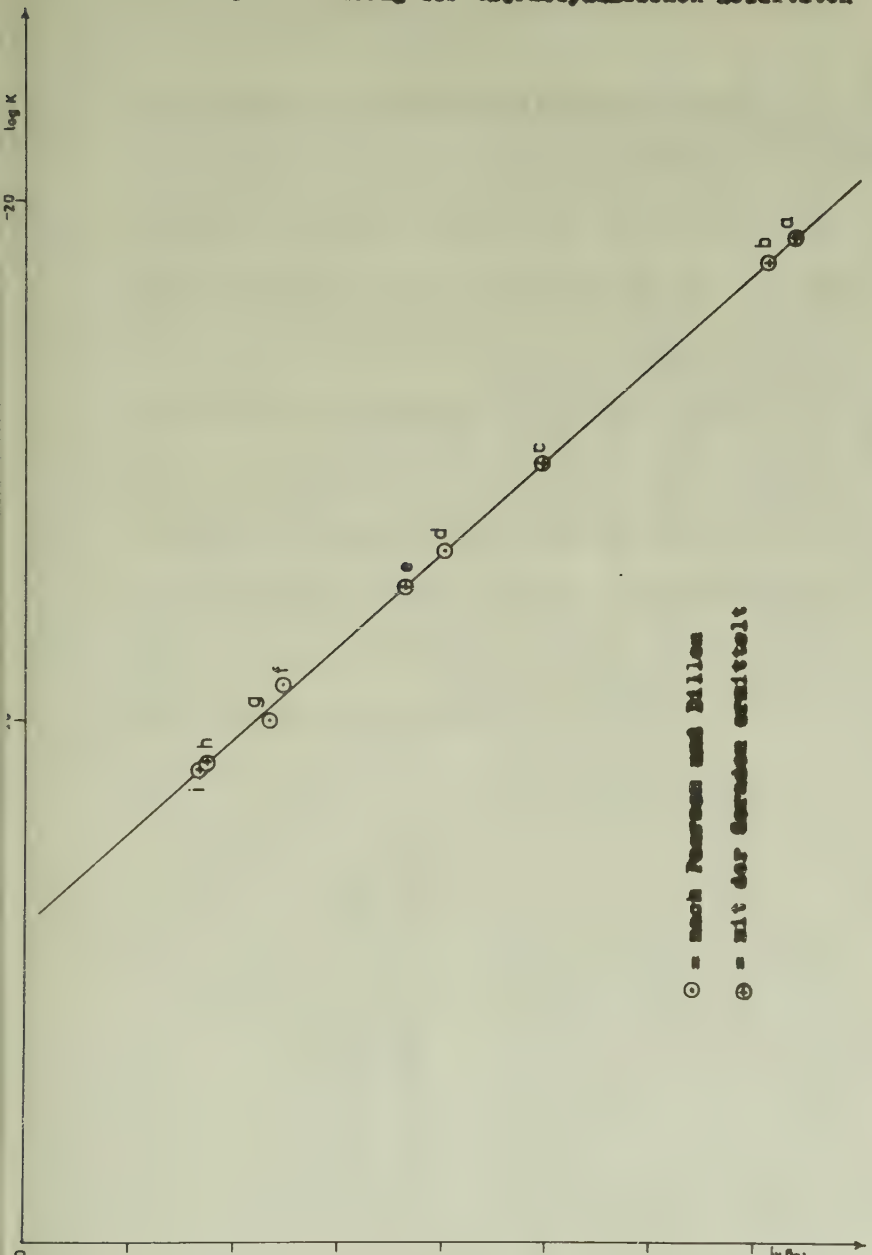
von
67b = - - - - ●
67a = ——— +



3. Korrelation der kinetischen Aciditäten mit bekannten thermodynamischen

Streitwieser et al.[47] erweiterten den Anwendungsbereich der Gleichung (4), indem sie die log k_1-Werte des H / D-Austausches einiger Kohlenwasserstoffe vom Typ des Fluorens in Methanol/Natrium-methanolat gegen die log K-Werte der Gleichgewichtsaciditäten in Cyclohexylamin auftrugen. Obwohl die kinetischen und thermodynamischen Aciditäten in unterschiedlichen Medien bestimmt worden waren, erhielten sie eine lineare Korrelation mit einem Wert von 0,4 für α . Eine ähnliche Korrelation wurde auch von Dessy et al. gefunden [43]. So war zu erwarten, daß das Verfahren auch hier verläßliche Resultate liefern würde, zumal bei den Estern 67 nur geringfügige strukturelle Unterschiede bestehen. Bei Pearson und Dillon [46] sind die K-Werte der Ester 67d, f und g tabelliert (Wasser, 25 °C). Trägt man die in CD_3OD/Pyridin bestimmten log k_1-Werte dieser drei Ester gegen die log K-Werte auf, so erhält man eine Gerade mit der Steigung $0.56 = \alpha$ (vgl. Abb. 9). Über die kinetischen Aciditäten der anderen Säuren lassen sich mit Hilfe dieser Geraden ihre thermodynamischen Aciditäten in Wasser bestimmen (vgl. Tab. 3).

Abb. 9: Bestimmung der thermodynamischen Aciditäten



Tab. 3: Physikalische Daten der Verbindungen 67

67	k_1	$k_{1\ rel}$	log k_1	K a)	log K a)	log $K^{b)}$	$K^{b)}$	K_{rel}	$\tau_{1/2}$ c)
a	$4{,}0\cdot10^{-8}$	$3{,}6\cdot10^{-3}$	-7,40			-19,4	$3{,}4\cdot10^{-20}$	$3{,}4\cdot10^{-5}$	200 d
b	$7{,}0\cdot10^{-8}$	$6{,}4\cdot10^{-3}$	-7,15			-18,9	$1{,}3\cdot10^{-19}$	$1{,}3\cdot10^{-4}$	115 d
c	$1{,}1\cdot10^{-5}$	1	-4,96			-15,0	$1{,}0\cdot10^{-15}$	1	18 h
d	$9{,}6\cdot10^{-5}$	8,7	-4,02	$5{,}0\cdot10^{-14}$	-13,3			50	120 min
e	$2{,}2\cdot10^{-4}$	20	-3,66			-12,6	$2{,}5\cdot10^{-13}$	250	53 min
f	$3{,}4\cdot10^{-3}$	$3{,}1\cdot10^{2}$	-2,47	$2{,}1\cdot10^{-11}$	-10,7			$2{,}1\cdot10^{4}$	204 sec
g	$4{,}5\cdot10^{-3}$	$4{,}1\cdot10^{2}$	-2,35	$1{,}0\cdot10^{-10}$	-10,0			$1{,}0\cdot10^{5}$	154 sec
h	$1{,}8\cdot10^{-2}$	$1{,}6\cdot10^{3}$	-1,74			- 9,2	$6{,}3\cdot10^{-10}$	$6{,}3\cdot10^{5}$	39 sec
i	$2{,}1\cdot10^{-2}$	$1{,}9\cdot10^{3}$	-1,68			- 9,1	$7{,}1\cdot10^{-10}$	$7{,}1\cdot10^{5}$	33 sec

a) nach Pearson und Dillon [46]

b) mit der Geraden ermittelt

c) Halbwertszeit

4. Diskussion der Ergebnisse

Die in Tabelle 3 aufgeführten thermodynamischen Aciditäten sind nicht sehr genau. Dafür ist die Bestimmung der k_1-Werte bei den Estern, die entweder sehr langsam oder sehr schnell reagieren, zu ungenau (vgl. Tab.3). Die Meßbedingungen lassen sich z.B. bei dem sehr langsam reagierenden Chloressigsäureäthylester kaum über so lange Zeiträume hinweg einhalten. Außerdem ist das Verfahren zur Bestimmung der thermodynamischen Aciditäten über die kinetischen prinzipiell ungenau, doch gilt es lediglich eine Größenordnung der acidifizierenden Wirkung einer Isocyanidgruppe auf eine α-C-H-Bindung zu vermitteln. Die Zuverlässigkeit wird dadurch,daß hier für den Cyanessigsäureäthylester ein pK von 9,2 ermittelt wurde noch unterstützt. Pearson und Dillon geben für diesen Ester einen pK von >9 an.

EXPERIMENTELLER TEIL

A. Allgemeines

Die Spektren wurden mit folgenden Geräten aufgenommen:

IR: Infrarot Spektralphotometer, Modell IR 8, der Fa. Beckman Instruments, Inc. Fullerton, California.

^{1}H-NMR: "Varian A 60" und "Varian HA 100" der Fa. Varian Associated, Palo Alto, California.

Folgende Abkürzungen wurden für die ^{1}H-NMR-Signale verwandt: s (Singulett), d (Dublett), t (Triplett), q (Quadruplett), m (Multiplett).

Die Schmelzpunkte ermittelte man mit einem Schmelzpunktbestimmungsapparat nach Dr. Tottoli der Fa. W. Büchi, Flavil, Schweiz.

Die Drehwerte wurden in 1 ml Küvetten (1 dm) mit dem Polarimeter (Modell 141) der Fa. Perkin Elmer und Co, GmbH, Überlingen, Bodensee gemessen.

Schmelz- und Siedepunkte sind unkorrigiert.

Die Metallierungen wurden unter Stickstoff durchgeführt.

Alle Ausgangsstoffe wurden vor Gebrauch gereinigt; die Lösungsmittel destilliert und gegebenenfalls getrocknet.

Die Analysen führte das Mikroanalytische Laboratorium des Organisch-Chemischen Instituts der Universität Göttingen aus.

B. Ausgangsverbindungen

α-Isocyanpropionsäureäthylester (51) und -methylester (20) wurden nach der Phosgen-Methode dargestellt [48]. Den (-)-Menthylester 8 erhielt man daraus durch Umesterung [49]. Chlorameisensäure-(-)-menthylester erhielt man nach Lit. 50), Acetylchinin(48b)und Acetylchinidin(48c)nach O. Hesse [51]und (+)-N-Methylephedrin (48g)nach S. Smith [52]. (+)- und (-)-N,N-Dimethyl-α-phenyläthylamin(48d+e)wurden nach Organic Synthesis synthetisiert[53]. α-Isocyanpropionitril (46) gewann man nach K. Hantke [54].

C. Alkylierung von α-Isocyanpropionsäure-(-)--menthylester (8)

Zur Lösung von 4,72 g (20 mmol) 8 in 20 ml absol. THF tropfte man unter Rühren bei - 60 °C 20 mmol n-Butyllithium (12,5 ml einer 1,6 N Lösung in Hexan). Anschließend wurde bei der gleichen Temp. 3,42 g (20 mmol) Benzylbromid zugetropft. Man ließ auf Raumtemp. kommen, zog das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer bei 10 Torr ab. Der Rückstand wurde in 20 ml Methylenchlorid gelöst und zweimal mit je 20 ml H_2O gewaschen. Die organische Phase wurde mit $MgSO_4$ getrocknet und nach Filtration das Solvens bei 10 Torr abgezogen. Destillation ergab 5 g (77 %) 14 vom Sdp. 120-25 °C / 0,005 Torr.

IR (Film): ν= 2130 (-N=C), 1735 cm^{-1} (C=O). - ^{1}H-NMR (60 MHz, $CDCl_3$): τ = 8,36 (s, CH_3); 6,83 und 6,93 (AB-Spektrum J_{AB}=14 Hz, CH_2, Intensitätsverhältnis der inneren und äußeren Linien 4 : 1); 2,73 (s, C_6H_5).

$C_{21}H_{29}NO_2$ (327,5) Ber. C 77,02 H 8,93
Gef. C 77,25 H 8,93

D. Verseifung von α-Benzyl-α-isocyanpropionsäure-(-)-menthylester (14) zu α-Benzyl-alanin-(-)-menthylester (15)

2,0 g (6,1 mmol) 14 wurden in einer Mischung aus 10 ml Methanol, 5 ml H_2O und 5 ml konz. HCl gelöst und 12 h auf 5o-6o °C erwärmt. Anschließend zog man das Methanol am Rotationsverdampfer bei 10 Torr ab und versetzte mit halbkonz. NaOH-Lösung bis zur alkalischen Reaktion. Man ätherte zweimal mit je 20 ml Äther aus, trocknete die vereinigten organischen Phasen mit K_2CO_3 und zog das Solvens nach der Filtration bei 10 Torr ab. Der Rückstand, 1,6 g (82,5 %) 15, war NMR-spektroskopisch rein und wurde für die Shift-Versuche eingesetzt.

IR (Film): ν = 173o (C=O); 3310 und 3380 cm^{-1} (NH_2). - ^{1}H-NMR (60 MHz, $CDCl_3$): τ = 8,6 (s, C-CH_3); 8,33 (s, NH_2); 5,32 (m, O-C<u>H</u>); 8,75 (s, C_6H_5).

Diastereomerenverhältnis 1 : 1,37.

E. Alkylierung der α-Isocyanpropionsäureamide 16

Allgemeine Arbeitsvorschrift: Die Lösung von 15 mmol 16 in 20 ml THF wurde bei - 60 °C unter Rühren mit 15 mmol n-Butyllithium (9,4 ml einer 1,6 N Lösung in Hexan) metalliert. Zu der schwach gelbgefärbten Lösung tropfte man bei der gleichen Temp. 15 mmol Alkylhalogenid in 10 ml THF (keine Temp.erhöhung) und ließ unter Rühren auf Raumtemp. aufwärmen. Man zog das Lösungsmittel ab, nahm mit 20 ml Methylenchlorid auf und wusch zweimal mit je 20 ml H_2O. Die organische Phase trocknete man mit $MgSO_4$. Nach Filtration wurde das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer bei 10 Torr abgezogen und - bei festen Substanzen - mit Äther versetzt, wobei die Verbindung 18 auskristallisierte. Bei flüssigen Substanzen wurde destilliert.

1-Benzyl-4,4-dimethyl-2-imidazolin-5-on (18a) : 2,82 g 16b, 2,13 g Methyljodid. Destillation ergab 1,36 g (45%) 18a vom Sdp. 101 °C / 0,001 Torr.

IR (Film): ν = 1610 (-C=N-); 1715 cm^{-1} (C=O).- ^{1}H-NMR (60 MHz, $CDCl_3$): τ = 2,4 (s, C-2-H); 2,67 (s, C_6H_5); 5,37 (s, $-CH_2-$); 8,63 (s, $-CH_3$).

$C_{12}H_{14}N_2O$ (202,3) Ber. C 71,26 H 6,98
Gef. C 71,19 H 7,00

1,4-Dibenzyl-2-imidazolin-5-on (18b): 2,82 g 16b, 2,56 g Benzylbromid. Man erhielt 2,7 g (65%) 18b vom Schmp. 103 °C (aus Methylenchlorid / Äther).

IR (KBr): ν = 1610 (-C=N-); 1715 cm^{-1} (C=O).- ^{1}H-NMR (60 MHz, $CDCl_3$): τ = 8,51 (s, $-CH_3$); 6,9 (s, C-4-CH_2); 5,45 und 5,77 (AB-Spektrum J_{AB} = 15 Hz, N-CH_2, Intensitätsverhältnis der inneren und äußeren Linien 3,6 : 1).

$C_{18}H_{18}N_2O$ (278,3) Ber. C 77,67 H 6,52
Gef. C 77,67 H 6,56

4-Benzyl-4-methyl-2-imidazolin-1-[S-(-)-1-phenyläthyl]-5-on (19a): 3,03 g 16a, 2,56 g Benzylbromid. Man erhielt 2,6 g (60%) 19a vom Schmp. 110 °C (aus Methylenchlorid / Äther).

IR (KBr): ν = 1610 (-C=N-); 1715 cm^{-1} (C=O).- ^{1}H-NMR (60 MHz, $CDCl_3$): τ = 5,03 (q, N-CH); 8,95 (d, J = 7 Hz, CH-CH_3); 8,53 (s, C-4-CH_3); 6,9 (s, C-4-CH_2).

$C_{19}H_{20}N_2O$ (292,4) Ber. C 78,05 H 6,89
Gef. C 78,11 H 6,88

Alkylierung von lithiiertem α-Isocyanpropionsäure-S-(-)-1-phenyläthylamid (16a) bei - 25 °C.

3,03 g 16a ; 2,56 g Benzylbromid wurden bei -25 °C zugetropft. Das Produkt wurde nicht isoliert. Zur Bestimmung des Diastereomerenverhältnisses wurde das Rohprodukt eingesetzt ; es betrug 10 : 1. Physikalische Daten s.o.

F. 4-monosubstituierte 2-Imidazolin-5-one.

Allgemeine Arbeitsvorschrift: Eine Lösung von 15 mmol 16 in 20 ml THF metallierte man bei - 60 °C unter Rühren

mit 15 mmol n-Butyllithium (9,4 ml einer 1,6 N Lösung in Hexan). Die schwach gelbgefärbte Lösung ließ man auf - 20 °C aufwärmen. Dabei fiel ein Niederschlag aus. Bei dieser Temp. neutralisierte man mit 0,9 g (15 mmol) Eisessig gelöst in 5ml THF. Nachdem die Temp. im Reaktionsgefäß auf Raumtemp. angestiegen war, zog man das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer bei 10 Torr ab, nahm den Rückstand mit 20 ml Methylenchlorid auf und wusch zweimal mit je 20 ml H_2O. Die organische Phase wurde mit $MgSO_4$ getrocknet und das Lösungsmittel nach Filtration am Rotationsverdampfer bei 10 Torr abgezogen. Das IR-Spektrum des Rohproduktes zeigte, daß ca. 5% unumgesetztes 16 vorhanden war (Bande bei 2130 cm^{-1}). Das Produkt wurde durch Destillation gereinigt.

1-Benzyl-2-imidazolin-4-methyl-5-on (18c): 2,82 g 16b. Destillation ergab 1,8 g (65%) vom Sdp. 105 °C / 0,001 Torr. IR (Film): ν = 1610 (-C=N-); 1715 cm^{-1} (C=O).- ^{1}H-NMR (60 MHz, $CDCl_3$): τ = 8,6 (d, J = 7 Hz, CH_3); 5,38 (s, $-CH_2-$); 2,7 (s, C_6H_5); 2,45 (d, J = 2 Hz, N=C<u>H</u>); 5,93 (m, $CH_3-C\underline{H}$).

$C_{11}H_{12}N_2O$ (188,2) Ber. C 70,19 H 6,43
Gef. C 70,11 H 6,63

4-Methyl-2-imidazolin-1-[S-(-)-1-phenyläthyl]-5-on (19b): 3,03 g 16a. Destillation ergab 2,05 g (65 %) vom Sdp. 105 °C / 0,001 Torr.

IR (Film): ν = 1610 (-C=N-); 1715 cm^{-1} (C=O). - ^{1}H-NMR (60 MHz, $CDCl_3$): τ = 8,32 (d, N-CH-$\underline{CH}_3$, J = 7 Hz);

2,66 (s, C_6H_5); 2,42 (d, N=C<u>H</u>, J = 2 Hz).

$C_{12}H_{14}N_2O$ (202,3) Ber. C 71,26 H 6,98
Gef. C 71,06 H 6,89

G. α-Isocyanpropionsäureamide <u>16</u>

a) Aus α-Isocyanpropionsäuremethylester (<u>20</u>)

Allgemeine Arbeitsvorschrift: 4,52 g (40 mmol) α-Isocyanpropionsäuremethylester (<u>20</u>) wurden mit 40 mmol Amin und einer Spatelspitze p-Toluolsulfonsäure 12 h bei Raumtemp. gerührt. Man erhitzte noch 30 min bis auf 100 °C und reinigte das Produkt nach dem Abkühlen des Reaktionsgemisches säulenchromatographisch mit 200 g Silicagel neutral (0,05-0,2 mm) als Träger und Äther als Laufmittel. Anschließend wurde aus Methanol umkristallisiert.

α-Isocyanpropionsäurebenzylamid (<u>16b</u>): 4,28 g (40 mmol) Benzylamin. Man erhielt 6,5 g (85 %) vom Schmp. 72 °C (aus Methanol).

IR (KBr): ν = 3275 (N-H); 2130 (-C≡C); 1665 cm^{-1} (C=O). - ^{1}H-NMR (60 MHz, $CDCl_3$): τ = 2,63 (s, C_6H_5); 5,55 (d, CH_2, J = 5 Hz); 5,75 (q, CH); 8,35 (d, CH_3, J = 7 Hz).

$C_{11}H_{12}N_2O$ (188,2) Ber. C 70,19 H 6,43
Gef. C 70,22 H 6,52

α-Isocyanpropionsäure-(S)-(-)-1-phenyläthyl-amid (<u>16a</u>): 4,84 g (40 mmol) S-(-)-1-Phenyläthylamin. Man erhielt 6,55 g (81 %) vom Schmp. 89 °C (aus Methanol). Der

spezifische Drehwert betrug $[\alpha]_D^{23} = -54,7\ ^\circ$ (c = 0,75 in $CHCl_3$).

IR (KBr): ν = 3300 (N-H); 2140 (-N=C); 1665 cm^{-1} (C=O). - ^{1}H-NMR (60 MHz, $CDCl_3$): τ = 2,6 (s, C_6H_5); 4,83 (m, N-C<u>H</u>); 5,71 (q, CH_3-C<u>H</u>).

$C_{12}H_{14}N_2O$ (202,3) Ber. C 71,26 H 6,98
Gef. C 71,05 H 6,89

b) Aus N-Formyl-D,L-alanin (<u>22</u>) mit Triphenylphosphin / Tetrachlorkohlenstoff

Allgemeine Arbeitsvorschrift: 1,17 g (10 mmol) N-Formyl-D,L-alanin (<u>22</u>), 11 mmol Amin und 3,15 g (12 mmol) Triphenylphosphin wurden in 20 ml Acetonitril gelöst. Dazu gab man unter Rühren 2,0 g (20 mmol) Triäthylamin und 1,54 g (10 mmol) Tetrachlorkohlenstoff. Man rührte 5 h bei Raumtemp., fügte die Lösung von 3,15 g (12 mmol) Triphenylphosphin in 5 ml Acetonitril hinzu und tropfte dazu eine Mischung aus 1,54 g (10 mmol) Tetrachlorkohlenstoff und 1,0 g (10 mmol) Et_3N. Man rührte 12 h bei Raumtemp. Anschließend wurde das ausgefallene Triäthylaminhydrochlorid abgenutscht und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer abgezogen. Der Rückstand wurde in wenig Methylenchlorid aufgenommen und säulenchromatographisch mit 200 g Silicagel neutral (0,05-0,2 mm) als Träger und Ätner als Laufmittel getrennt. Das Produkt wurde aus Methanol umkristalli-

siert bzw destilliert.

α-Isocyanpropionsäurebenzylamid (16b): 1,18 g Benzylamin. Man erhielt 1,43 g (76 %) 16b.
Physikalische Daten s. S. 65

α-Isocyanpropionsäure-1-phenyläthylamid (16a): 1,21 g 1-Phenyläthylamin. Man erhielt 1,2 g (60 %) 16a.
Physikalische Daten s. S. 65

α-Isocyanpropionsäure-N,N-diäthylamid (16c): o,73 g Diäthylamin. Destillation ergab 0,85 g (56 %) vom Sdp. 64 °C / 0,001 Torr.
IR (Film): ν = 2140 (-N=C); 1655 cm^{-1} (C=O). - ^{1}H-NMR (60 MHz, $CDCl_3$): τ = 5,29 (q, CH); 6,6 (q, CH_2); 8,46 (d, J = 7 Hz, CH-CH_3); die beiden restlichen Methylgruppen bilden zwei Tripletts, die zu einem Quadruplett mit Zentrum bei 8,8τ zusammenfallen.

$C_8 H_{14} N_2 O$ (154,2) Ber. C 62,13 H 9,15
Gef. C 62,44 H 9,14

H. Hydrolyse von 19a zu α-Methyl-phenylalanin (23)

Die Lösung des rohen Imidazolinons 19a in 20 ml Methanol und 5 ml H_2O wurde mit HCl-Gas gesättigt und 24 h unter Rückfluß gekocht. Man zog das Lösungsmittel ab, nahm mit 20 ml halbkonz. HCl auf und kochte weitere 24 h unter Rückfluß. Man ließ erkalten, schüttelte zweimal mit je 20 ml Methylenchlorid und zog die wäßr. Phase am Rotationsverdampfer zur Trockne ab, zuletzt auf dem siedenden Wasserbad. Der

Rückstand wurde mit so viel absol. Äthanol versetzt, bis alles gelöst war. Danach versetzte man mit einem Überschuß an Propylenoxid [55]. Dabei fielen 1,8 g Aminosäure aus (67 % bezogen auf eingesetztes 16a). Nach dem DC (Silicagel / Methanol) enthielt sie geringfügige Verunreinigungen. Man reinigte das Produkt daher säulenchromatographisch mit 180 g Silicagel neutral (0,05-0,2 mm) als Träger und Methanol als Laufmittel.

Zers.-P.: 290 °C (aus wäßr. Äthanol) (Lit. [28] 316 °C).

$[\alpha]_D^{19} = -20{,}75\ ^\circ \pm 0{,}2$ ($c = 0{,}805$ in H_2O)

$[\alpha]_D^{20} = -4{,}7\ ^\circ \pm 0{,}2$ ($c = 1{,}025$ in 1 N HCl)

(Lit. [28] $[\alpha]_D^{20} = -4{,}5\ ^\circ$ ($c = 1$ in 1 N HCl))

IR (KBr): ν = 1590 ($-COO^-$); 1620 cm^{-1} ($NH_3^\oplus$). Weitere typische Aminosäurebanden bei 2500 cm^{-1} und 2320 cm^{-1}. - ^{1}H-NMR (100 MHz, D_2O): τ = 8,04 (s, CH_3); 6,26 und 6,64 (AB-Spektrum J_{AB} = 15 Hz, $-CH_2$, Intensitätsverhältnis der inneren und äußeren Linien 2,2 : 1).

I. α-Methyl-phenylalaninhydrochlorid (24)

Die Aminosäure 23 wurde in 10 ml halbkonz. HCl gelöst. Anschließend wurde am Rotationsverdampfer zur Trockne abgedampft. Das zurückbleibende 24 wurde übers Wochenende im Exsiccator getrocknet.

$[\alpha]_D^{23} = -7{,}94\ ^\circ$ ($c = 1{,}02$ in H_2O)

Anschließend wurde weitere 12 h bei 60 °C i. Vak. getrocknet.

$[\alpha]_D^{23} = -8{,}55\ ^{o}$ (c = 1,03 in H_2O)
(Lit. [27]) $[\alpha]_D^{16} = +6{,}7\ ^{o}$ (c = 0,92 in H_2O) für das rechtsdrehende Isomere bzw [28] $[\alpha]_D^{20} = -8{,}6\ ^{o}$ (c = 1 in H_2O) für das linksdrehende Isomere).
Schmp. 249 °C (Zers.) (Lit. [27,28] 210-214 °C).
IR (KBr): ν = 1740 cm^{-1}(C=O). Alle weiteren wenig spezifischen Banden stimmten mit den in der Lit. [27] angegebenen Werten überein.

J. Alkylierung von 16a mit Kalium-tert.-butylat als Base

Die Lösung von 0,45 g (4 mmol) Kalium-tert.-butylat in 10 ml THF kühlte man auf -6o °C und tropfte unter Rühren bei dieser Temp. die Lösung von 0,8 g (4 mmol) 16a in 5 ml THF zu. Anschließend ließ man bei -60 °C die Lösung von 0,68 g (4 mmol) Benzylbromid in 5 ml THF zutropfen und unter Rühren auf Raumtemp. aufwärmen. Man zog das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer bei 10 Torr ab, nahm den Rückstand mit 20 ml Methylenchlorid auf und wusch zweimal mit je 20 ml H_2O. Die organische Phase wurde über $MgSO_4$ getrocknet. Nach Filtration wurde das Solvens abgezogen. Das rohe Imidazolinon 19a wurde nicht gereinigt, um das Resultat der Shift-Versuche nicht durch Kristallisationsprozesse zu verfälschen. Diastereomerenverhältnis 10 : 1. Physikalische Daten s. S. 63.

K. Alkylierung von 4-Methyl-2-imidazolin-1-
- [S-(-)-1-phenyläthyl]-5-on (19b)

Die Lösung von 0,8 g (4 mmol) 19b in 10 ml THF wurde bei -60 °C unter Rühren mit 4 mmol n-Butyllithium (2,5 ml einer 1,6 N Lösung in Hexan) metalliert. Dabei fiel sofort ein Feststoff aus. Anschließend tropfte man bei der gleichen Temp. eine Lösung von 0,68 g (4 mmol) Benzylbromid in 5 ml THF zu und ließ unter Rühren auf Raumtemp. aufwärmen. Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer bei 10 Torr abgezogen, der Rückstand mit 20 ml Methylenchlorid aufgenommen und zweimal mit je 20 ml H_2O gewaschen. Die organische Phase wurde über $MgSO_4$ getrocknet und nach Filtration das Solvens am Rotationsverdampfer abgezogen. Der Rückstand wurde lediglich zur Bestimmung des Diastereomerenverhältnisses verwendet. Es betrug ca. 10 : 1. Physikalische Daten s. S. 63.

L. α-Isocyan-α-phenylpropionsäure-(-)-menthylester (44)

Die Lösung von 2,62 g (20 mmol) Phenylathylisocyanid (42) in 20 mmol THF wurde bei -78 °C unter Rühren mit 20 mmol n-Butyllithium (12,5 ml einer 1,6 N Lösung in Hexan) metalliert. Anschließend tropfte man bei der gleichen Temp. eine Lösung von 4,38 g (2o mmol) Chlorameisensäure-(-)-menthylester in 10 ml THF zu und ließ auf Raumtemp. aufwärmen. Das Solvens wurde am Rotationsverdampfer bei 10 Torr abgezogen und der

Rückstand mit 20 ml Methylenchlorid versetzt. Anschließend wurde zweimal mit je 20 ml H_2O gewaschen und die organische Phase über $MgSO_4$ getrocknet. Nach Filtration wurde das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer abgesaugt und der Rückstand destillativ gereinigt. Destillation ergab 5,6 g (89 %) vom Sdp. 130 °C / 0,001 Torr.

IR (Film): ν = 1735 (C=O); 2130 cm^{-1} (-N=C). - ^{1}H-NMR (60 MHz, $CDCl_3$): τ = 8,0 (s, C-C$\underline{H}_3$); 5,33 (m, O-C$\underline{H}$).

$C_{20}H_{27}NO_2$ (313,4) Ber. C 76,64 H 8,68
Gef. C 76,86 H 8,60

M. Verseifung von α-Isocyan-α-phenylpropionsäure-(-)-menthylester (44) zu Phenylalanin-(-)-menthylester (45)

1 g (3,2 mmol) 44 wurde analog wie in Vorschrift D. verseift. Man isolierte 0,8 g (87 %) ^{1}H-NMR-spektroskopisch reine Substanz, auf deren weitere Reinigung verzichtet wurde, da lediglich das Diastereomerenverhältnis bestimmt werden sollte. Es betrug 1 : 1,8.

IR (Film): ν = 1730 (C=O); 3310 und 3380 cm^{-1} (NH_2). - ^{1}H-NMR (60 MHz, $CDCl_3$): τ = 8,29 (s, C-CH_3); 7,44 (s, NH_2); 5,34 (m, O-C$\underline{H}$).

N. Darstellung von 4-Methyl-2-oxazolin-4-carbonitril (49)

Allgemeine Arbeitsvorschrift: Eine Mischung von 1,6 g

(20 mmol) α-Isocyanpropionitril (46), o,6 g (20 mmol) Paraformaldehyd und 10 ml Lösungsmittel wurde mit 2 mmol Base versetzt und so lange bei t °C gerührt, bis im IR keine -N≡C-Bande bei 213o cm^{-1} mehr sichtbar war. Nach Abziehen des Solvens am Rotationsverdampfer bei 10 Torr wurde 49 durch Vakuumdestillation gereinigt. Sdp. 35 °C / o,4 Torr.
IR (Film): ν = 2235 (C≡N); 1620 (-C=N-); 3090 cm^{-1} (C-2-H). - ^{1}H-NMR (60 MHz, $CDCl_3$): τ = 8,31 (s, CH_3); 5,42 und 5,92 (AB-Spektrum J_{AB} = 9 Hz, CH_2, Intensitätsverhältnis der inneren und äußeren Linien 1,3 : 1); 3,06 (s, C-2-H).

1. Lösungsmittelversuche bei Raumtemp. in Gegenwart von Acetylchinin (48b) als Base.

Acetonitril. Destillation ergab 1,5 g (68 %).
Methylenchlorid. Destillation ergab 1,65 g (75 %).
Benzol. Destillation ergab 1,3 g (63 %).

2. Temperaturversuche

- 5-0 °C. 10 ml Methylenchlorid und 0,8 g Brucin (48a). Auch nach mehrstündigem Rühren erfolgte keine Umsetzung.
0 °C. 10 ml Benzol und 0,3 g (+)-N,N-Dimethyl-1-phenyläthylamin (48d). Auch nach mehrstündigem Rühren erfolgte keine Umsetzung.

3. Darstellung von 49 in Benzol bei Raumtemp.

o,8 g Brucin (48a). Destillation ergab 1,5 g (69 %).
o,7 g Acetylchinin (48b). Destillation ergab 1,45 g (65 %).

0,7 g Acetylchinidin (48c). Destillation ergab 1,4 g (63 %).

0,3 g (+)N,N-Dimethyl-1-phenyläthylamin (48d). Destillation ergab 1,05 g (48 %).

0,3 g (-)N,N-Dimethyl-1-phenyläthylamin (48e). Destillation ergab 1,08 g (49 %).

O. Hydrolyse des 4-Methyl-2-oxazolin-4-carbonitrils (49) zum α-Methylserin (50)

2,2 g (20 mmol) Oxazolin wurden mit 5 ml halbkonz. HCl 12 h auf 90 °C erhitzt. Nach dem Abkühlen wurde die Lösung am Rotationsverdampfer zur Trockne eingedampft, zweimal mit je 5 ml H_2O aufgenommen und zur Trockne eingedampft. Den Rückstand nahm man mit 10 ml trockenem Äthanol auf, das anschließend am Rotationsverdampfer wieder abgesaugt wurde. Dieser Vorgang wurde zweimal wiederholt. Der Rückstand wurde mit 10 ml trockenem Äthanol aufgenommen und mit konz. Ammoniak neutralisiert. Nach dem Abkühlen auf 0 °C fielen 1,6 g (70 %) durch Ammoniumchlorid verunreinigtes 30 aus. Die Aminosäure wurde durch Umkristallisation gereinigt. Zers.-P.: 250 °C (aus Äthanol / Wasser) (Lit. [56] 253 °C).

IR (KBr): ν = 1565 (CO_2^-); 1520 ($NH_3^{\oplus}$); 2600 und 2050 (typische Aminosäurebanden), 3100 cm^{-1} ($NH_3^{\oplus}$). - ^{1}H-NMR (100 MHz, D_2O): τ = 5,57 und 5,88 (AB-Spektrum J_{AB} = 12 Hz, CH_2, Intensitätsverhältnis der inneren und äußeren Linien 4 : 1); 8,07 (s, CH_3).

P. Darstellung von 4-Methyl-5-(p-nitrophenyl)-2--oxazolin-4-carbonsäureäthylester (52b)

Eine Mischung aus 2,54 g (20 mmol) α-Isocyanpropionsäureäthylester (51), 3,0 g (20 mmol) p-Nitrobenzaldehyd, 10 ml Benzol und 0,2 g (2 mmol) Triäthylamin (48h) wurde 24 h bei Raumtemp. gerührt. Anschließend zog man das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer bei 10 Torr ab und reinigte durch Destillation. Man erhielt 4,0 g (72 %) vom Sdp. 155-160 °C / 0,15 Torr. Das Isomerenverhältnis cis / trans betrug 1 : 1,27. IR (Film): ν = 1620 (-C=N-); 1760 cm^{-1} (C=O). - ^{1}H-NMR (100 MHz, CCl_4): für die cis-Verbindung τ = 2,88 (s, C-2-H); 4,72 (s, C-5-H); 6,43 (q, O-CH_2-); 8,3 (s, C-4-CH_3); 9,16 (t, CH_3); für die trans-Verbindung τ = 2,97 (s, C-2-H); 4,08 (s, C-5-H); 5,73 (q, O-CH_2-); 9,1 (s, C-4-CH_3); 8,66 (t, CH_3).

Q. Darstellung von 4-Methyl-2-oxazolin-4-carbonsäureäthylester (52a)

Eine Suspension aus 2,54 g (20 mmol) 51, 0,6 g (20 mmol) Paraformaldehyd und 2 mmol Base 48 in 10 ml Benzol wurde 4 h bei 70-80 °C gerührt. Nach dem Erkalten wurde das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer abgezogen und das Produkt durch Destillation gereinigt. Sdp. 40 °C / 0,4 Torr.
IR (Film): ν = 3080 (H-C=N); 1730 (C=O); 1620 cm^{-1} (C=N). -

^{1}H-NMR (60 MHz, CCl_4): τ = 3,2 (s, C-2-H); 8,6 (s, C-4-CH_3); 5,5 und 6,15 (AB-Spektrum J_{AB} = 9 Hz, CH_2).

0,8 g 48a. Destillation ergab 2,15 g (68,5 %).

0,73 g 48b. Destillation ergab 2,54 g (81 %).

0,73 g 48c. Destillation ergab 2,6 g (83 %).

0,3 g 48d. Destillation ergab 2,54 g (81 %).

0,3 g 48e. Destillation ergab 2,54 g (81 %).

0,67 g 48f. Destillation ergab 2,42 g (76,5 %).

0,36 g 48g. Destillation ergab 2,62 g (82,5 %).

R. Kinetische Messungen

a) Ausführung der Messungen

1 mmol Substanz wurde in 0,5 ml CD_3OD gelöst und in ein NMR-Röhrchen gefüllt. Dazu wurden 10 µl Pyridin gegeben und kräftig durchgeschüttelt. Der Zeitpunkt der Zugabe wurde als Nullpunkt der Messung gewertet. Die Messung wurde bei 22 $\pm$ 1 °C durchgeführt. Der Austausch wurde ^{1}H-NMR-spektroskopisch an Hand der Zunahme der O-H-Absorption verfolgt. Gemessen wurde dabei das Intensitätsverhältnis der O-H-Absorption zu den nicht austauschbaren Ester-Alkyl-Protonen. Die Bestimmung der Geschwindigkeitskonstanten erfolgte graphisch durch Auftragen von $\ln(A_o - X_t)$ gegen t. Die Steigung der Geraden lieferte die gewünschten k_1-Werte.

A_o = Anfangskonzentration, d.h. Intensitätsverhältnis der Methylenprotonen zu den Esteralkylprotonen.

X_t = Intensitätsverhaltnis der O-H-Absorption zu den Esteralkylprotonen zur Zeit t.

b) Meßreihen

Cyanessigsäuremethylester (67i)

$A_o = 6.66 \cdot 10^{-1}$

t(sec)	$X_t \cdot 10^{-1}$	$\ln(A_o - X_t)$
10	1,04	1,73
20	2,52	1,42
30	3,36	1,20
40	3,93	1,01
50	4,50	0,77
60	4,61	0,72
70	4,66	0,70
80	4,95	0,54

Cyanessigsäureäthylester (67h)

$A_o = 10 \cdot 10^{-1}$ (Intensitätsverhältnis der α-Methylen-protonen zu den Estermethylenprotonen)

t(sec)	$X_t \cdot 10^{-1}$	$\ln(A_o - X_t)$
10	2,77	1,98
20	4,23	1,75
30	5,00	1,61
40	5,54	1,50
50	6,30	1,31
60	6,70	1,19
70	7,30	0,99
80	8,04	0,67
90	8,40	0,47

Acetessigsäuremethylester (67g)

$A_o = 6{,}66 \cdot 10^{-1}$

t(sec)	$X_t \cdot 10^{-1}$	$\ln(A_o - X_t)$
15	1,32	1,68
30	1,89	1,56
45	2,23	1,49
60	2,53	1,42
75	2,76	1,36
90	2,94	1,31
105	3,22	1,24
120	3,25	1,22
135	3,44	1,17
150	3,57	1,13
165	3,84	1,04
180	4,04	0,96
195	4,12	0,93

Chloressigsäuremethylester (67b)

$A_o = 6{,}66 \cdot 10^{-1}$

t(d)	$X_t \cdot 10^{-1}$	$\ln(A_o - X_t)$
1	0,448	1,828
4	0,510	1,818
12	0,815	1,767
32	1,377	1,666
37	1,666	1,610
48	2,045	1,531
54	2,053	1,529

Acetessigsäureäthylester (67f)

A_o = 10 · 10^{-1} (Intensitätsverhältnis der α-Methylen-protonen zu den Estermethylenprotonen)

t(sec)	$X_t \cdot 10^{-1}$	$\ln(A_o - X_t)$
10	2,02	2,08
20	2,86	1,97
30	3,23	1,91
40	3,54	1,86
50	3,96	1,80
60	3,81	1,82
70	4,18	1,76
80	4,38	1,73
90	4,49	1,70
100	4,79	1,65
120	5,20	1,57
130	5,31	1,54
140	5,42	1,52
150	5,57	1,49
160	5,68	1,46
170	5,80	1,44
180	5,94	1,40
190	6,04	1,38
200	6,25	1,32
210	6,38	1,29

Malonsäuredimethylester (67e)

$A_o = 3{,}33 \cdot 10^{-1}$

t(min)	$X_t \cdot 10^{-1}$	$\ln(A_o - X_t)$
10	0,35	1,093
20	0,65	0,987
30	0,92	0,881
40	1,01	0,843
50	1,20	0,758
60	1,55	0,579
70	1,71	0,485
80	2,09	0,218
90	2,24	0,089
100	2,37	-0,037
110	2,40	-0,069
120	2,62	-0,338
130	2,69	-0,441
140	2,81	-0,648

Chloressigsäureäthylester (67a)

$A_o = 6{,}66 \cdot 10^{-1}$

t(d)	$X_t \cdot 10^{-1}$	$\ln(A_o - X_t)$
1	0,64	1,796
5	0,66	1,793
13	0,85	1,761
33	1,00	1,735
38	1,57	1,629
43	1,42	1,658
49	1,52	1,638
55	1,82	1,578
62	1,76	1,591

Malonsäurediäthylester (67d)

$A_o = 5 \cdot 10^{-1}$ (Intensitätsverhältnis der α-Methylen-protonen zu den Estermethylenprotonen)

t(min)	$X_t \cdot 10^{-1}$	$\ln(A_o - X_t)$
10	0,55	1,49
20	0,83	1,43
30	0,99	1,39
40	1,12	1,36
50	1,33	1,30
60	1,72	1,19
70	2,02	1,09
80	2,07	1,08
90	2,29	1,00
100	2,35	0,97
110	2,63	0,86
120	2,67	0,85
130	2,76	0,81
140	2,94	0,72
150	3,01	0,69
160	3,11	0,64
170	3,21	0,58
180	3,28	0,54
190	3,41	0,46
200	3,50	0,41
210	3,53	0,39
220	3,63	0,31
230	3,67	0,29

α-Isocyanessigsäuremethylester (67c)

$A_o = 6{,}66 \cdot 10^{-1}$

t(h)	$X_t \cdot 10^{-1}$	$\ln(A_o - X_t)$
24,0	2,48	1,43
25,4	2,89	1,33
27,2	3,28	1,22
30,0	3,58	1,13
31,8	3,80	1,05
33,2	3,79	1,05
48,3	4,91	0,56
49,8	5,15	0,42
51,4	5,24	0,35
53,3	5,35	0,28
55,7	5,56	0,10
57,7	5,72	-0,06
72,0	5,94	-0,33
73,4	6,00	-0,42
75,2	6,08	-0,56
78,0	6,23	-0,84
79,8	6,19	-0,76

S. Literaturliste

1) a) J. P. Greenstein u. M. Winitz, "Chemistry of the Amino Acids",Vol.1, Wiley, New York, N. Y., 1961, S. 715-716.

b) S. Yamada, M. Yamamoto u. I. Chibata, J. Org. Chem. 40, 3360 (1975).

2) a) W. Marckwald, Ber. dtsch. chem. Ges. 37, 349 (1904).

b) W. Marckwald, Ber. dtsch. chem. Ges. 37, 1368 (1904).

3) J. D. Morrison u. H. S. Mosher, "Asymmetric Organic Reactions", Prentice Hall Inc., New Jersey, 1971, S. 297 ff.

4) J. W. Scott u. D. Valentine Jr., Science 184, 943 (1974).

5) E. J. Corey, R. J. Mc Caully u. H. S. Sachdev, J. Am. chem. Soc. 92, 2476 (1970); E. J. Corey, H. S. Sachdev, J. Z. Gougoutas u. W. Saenger, ebenda S. 2488.

6) T. P. Dang u. H. B. Kagan, J. Am. chem. Soc. 94, 6429 (1972).

7) W. S. Knowles, M. J. Sabacky, B. D. Vinyard u. D. J. Weinkauff, J. Am. chem. Soc. 97, 2567 (1975).

8) a) S. Yamada, T. Oguri u. Shioiri, J. chem. Soc. chem. Comm. 1976, 136.

b) B. W. Bycroft u. G. R. Lee, J. chem. Soc. chem. Comm. 1975, 988.

9) U. Schöllkopf, D. Hoppe u. R. Jentsch, Angew. Chem. 83, 357 (1971); Angew. Chem. internat Edit. 10, 331 (1971); U. Schöllkopf, D. Hoppe u. R. Jentsch, Chem. Ber. 108, 1580 (1975).

10)D. Hoppe u. U. Schöllkopf, Liebigs Ann. Chem. 763, 1 (1972).

11)H. F. Ebel, "Die Acidität der C-H-Säuren", Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1969.

12)D. Y. Curtin, Record of chem. Progress 15, 111 (1954).

13)H. Pracejus, Liebigs Ann. Chem. 634, 9 (1960).

14)M. Suzuki, K. Matsumoto, T. Iwasaki u. K. Okumura, Chem. Ind. (london) 1972, 687.

15)C. C. Hinckley, J. Am. chem. Soc. 91, 5160 (1969).

16)R. v. Ammon u. R. D. Fischer, Angew. Chem. 84, 737 (1972).

17)R. v. Ammon, R. D. Fischer u. B. Kanellakopulos, Chem. Ber. 104, 1072 (1971).

18)H. Pracejus, Fortschr. chem. Forsch. 8, 493 (1967).

19)V. Prelog, O. Ceder u. M. Wilhelm, Helv. chim. Acta 38, 303 (1955).

20)V. Prelog, E. Philbin, E. Watanabe u. M. Wilhelm, Helv. chim. Acta 39, 1086 (1956).

21)U. Reiter, Diplomarbeit Göttingen 1975.

22) R. Appel, Angew. Chem. 87, 863 (1975).

23)R. Appel, R. Kleinstück u. K. D. Ziehn, Angew. Chem. 83, 143 (1971); Angew, Chem. internat. Edit. 10, 132 (1971).

24) L. C. Barstow u. V. J. Harnby, J. Org. Chem. 36, 1305 (1971).

25) a) S. Yamada u. Y. Takeuchi, Tetrahedron Lett. 1971, 3595; S. Yamada u. Y. Takeuchi, Chem. Pharm. Bull. 22, 832 (1974); S. Yamada u. Y. Takeuchi, ebenda 22, 841 (1974).

b) Th. Wieland u. A. Seeliger, Chem. Ber. 104, 3992 (1971).

c) R. Appel, G. Bäumer u. W. Strüver, Chem. Ber. 108, 2680 (1975).

26) G. M. Devasia u. C. Rajasekharan, Tetrahedron Lett. 1975, 4051.

27) S. Terashima, K. Achiva u. S. Yamada, Chem. Pharm. Bull. 14, 1138 (1966).

28) K. Weinges, G. Graab, D. Nagel u. B. Stemmle, Chem. Ber. 104, 3594 (1971).

29) K. Gries, Dissertation Heidelberg 1974.

30) V. Prelog, Helv. chim. Acta 36, 108 (1953).

31) U. Reiter, unveröffentlicht.

32) Vgl. Experimenteller Teil und Lit. cit. 34.

33) H. Pracejus, Liebigs Ann. Chem. 634, 9 (1960).

34) A. I. Meyers, G. Knaus, K. Kamata u. M. E. Ford, J. Am. chem. Soc. 98, 567 (1976).

35) B. Bogdanović, Angew. Chem. 85, 1013 (1973).

36) K. Hantke, U. Schöllkopf u. H.-H. Hausberg, Liebigs Ann. Chem. 1975, 1531.

37) a) V. Prelog u. M. Wilhelm, Helv. chim. Acta 37, 1635 (1954).

b) H. Pracejus u. H. Mätje, J. prakt. Chem. IV 24, 195 (1964).

c) H. Pracejus u. G. Kohl, Liebigs Ann. Chem. 722, 1 (1968).

38) H. Wynberg u. R. Helder, Tetrahedron Lett. 1975, 4057.

39) I. Ugi, Z. Naturforsch. 20b, 405 (1965).

40) S = small, M = medium, L = large (vgl. Lit. cit. 39).

41) Übersichtsartikel:

a) Lit. cit. 11.

b) A. I. Shatenstein u. I. O. Shapiro, Russ. chem. Rev. 37, 845 (1968).

c) R. F. Cookson, Chem. Rev. 74, 5 (1974).

42) Andere Methoden s. Lit. cit. 41a S. 16 ff.

43) R. E. Dessy, Y. Okuzumi u. A. Chen, J. Am. chem. Soc. 84, 2899 (1962).

44) A. A. Ben-Bassat u. D. Lavie, Isr. J. Chem. 12, 845 (1974).

45) A. Streitwieser Jr., A. P. Marchand u. A. H. Pudjaatmaka, J. Am. chem. Soc. 89, 693 (1967).

46) R. G. Pearson u. R. L. Dillon, J. Am. chem. Soc. 75, 2439 (1953).

47) A. Streitwieser Jr., J. I. Braumann, J. H. Hammons u. A. H. Pudjaatmaka, J. Am. chem. Soc. 87, 384 (1965).

48) I. Ugi, U. Fetzer, U. Eholzer, H. Knupfer u. K. Offermann, Angew. Chem. 77, 492 (1965); Angew. Chem. internat. Edit. 4, 472 (1965).

49) H.-H. Hausberg, Diplomarbeit Göttingen 1973.

50) S. Petersen u. H. F. Piepenbrink in Methoden der organischen Chemie (Houben-Weyl-Müller), Bd. 8, S. 104, Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1952.

51) O. Hesse, Liebigs Ann. Chem. 205, 314 (1880).

52) S. Smith, J. Chem. Soc. 1927, 2056.

53) R. N. Icke u. B. B. Wisegarver, Org. Syn. 25, 89 (1945).

54) K. Hantke, Dissertation Göttingen 1973; vgl. Lit. cit. 36.

55) S. H. Pines, S. Karady u. M. Sletzinger, J. Org. Chem. 33, 1761 (1968).

56) J. M. Stewart, J. Org. Chem. 26, 3360 (1961).

Lebenslauf

Am 21. November 1947 wurde ich als Sohn des Kaufmanns Heinrich Hausberg und dessen Ehefrau Marieanne, geb. Diekmann, in Norden/Ostfriesland geboren.
Von 1954 bis 1958 besuchte ich die Grundschule in Norden. Von 1958 bis 1961 die Realschule. 1961 wechselte ich zum Gymnasium in Norden über, das ich mit dem Reifezeugnis verließ.
Im Juli 1967 begann ich mit der Ableistung der Wehrpflicht.
Im Oktober 1968 begann ich dann das Studium der Chemie an der Georg-August-Universität in Göttingen. Dort bestand ich im Oktober 1971 die Diplom-Chemiker-Vorprüfung. Anschließend fertigte ich unter der Leitung von Herrn Prof. Dr. U. Schöllkopf meine Diplomarbeit an und bestand im Februar 1973 das Diplom-Chemiker-Hauptexamen. Seither arbeite ich - wiederum unter der Leitung von Herrn Prof. Dr. U. Schöllkopf - an meiner Doktorarbeit.
Ich besitze die deutsche Staatsbürgerschaft.